

**Organokatalysierte Kaskadenreaktionen ungeschützter Kohlenhydrate und
Chromophorsynthese zur Untersuchung von Wasser- und
Protonierungsdynamiken.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

Spezialisierung: Organische und Bioorganische Chemie

eingereicht an der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.-Chem. Celin Richter

Präsidentin der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr.-Ing. Dr. Sabine Kunst

Dekan der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Prof. Dr. Elmar Kulke

Gutachter:

1. Prof. Rainer Mahrwald

2. Prof. Nikolaus P. Ernsting

3. Prof. Daniel Werz

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2017

Inhaltsangabe

Inhalt

1.	Liste der Abkürzungen.....	iii
2.	Einleitung.....	1
3.	Organokatalyse.....	3
3.1.	Definition und Geschichte	3
3.2.	Totalsynthese von Naturstoffen.....	5
3.3.	Prolinkatalysierte Synthese enantioreiner Verbindungen	7
4.	Synthese kettenverkürzter oder -verlängerter Kohlenhydrate.....	10
4.1.	Aktivierung von Kohlenhydraten.....	10
4.2.	Metallkatalysierte Kettenverkürzungen und -verlängerungen von Kohlenhydraten	11
4.3.	Totalsynthese von Kohlenhydraten.....	14
5.	Zielstellung	18
6.	Kaskadenreaktionen von Kohlenhydraten mit Carbonyl und Dicarbonylverbindungen.....	22
6.1.	Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Ketosen	22
6.2.	Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aldosen	29
6.3.	Aminkatalysierte Reaktion von Carbonylen mit DHA und Erythrulose	44
6.4.	Prolinkatalysierte Reaktion von Carbonylverbindungen mit Ketosen	49
6.5.	Strukturaufklärung der Produkte	59
7.	Multikomponenten Kaskadenreaktion von ungeschützten Ketosen und Aminosäuren	66
7.1.	Einleitung.....	66
7.2.	Mehrkomponentenreaktion mit Hydroxyaceton und Dihydroxyaceton	69
7.3.	Strukturaufklärung	77
7.4.	Mehrkomponentenreaktionen mit ungeschützten Ketosen	81
7.5.	Zusammenfassung.....	85
8.	Dual-Fluoreszente pH Sonde zur kovalenten Bindung an Proteinen	86
8.1.	Einleitung.....	86
8.2.	Synthese und photophysikalische Eigenschaften von Carboxy-SNARF.....	88
8.3.	Synthese und photophysikalische Eigenschaften von Pac-SNARF.....	90
8.4.	Synthese und Anwendung von cysteinbindenden IA-SNARF	97
8.5.	Synthese von Farbstoff/Naturstoff-Precursor durch Friedel-Crafts-Acylierung	101
9.	Messung von Wasserdynamik an hydrophoben Oberflächen	105
9.1.	Einleitung.....	105
9.2.	Synthese der N-Methyl-6-Oxychinoliniumbetain-Derivate.....	107

9.3.	FLUPS-Experimente der neuen MQ-Derivate.....	111
9.4.	Zusammenfassung.....	113
10.	Zusammenfassung.....	114
11.	Experimenteller Teil	116
11.1.	Allgemeiner Teil.....	116
11.2.	Durchführung und Produktcharakterisierung	117
11.2.1.	Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylen mit Ketosen.....	117
11.2.2.	Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylen mit Aldosen.....	121
11.2.3.	Aminkatalysierte Reaktion von Carbonylen mit Ketosen.....	131
11.2.4.	Ugi-Mehrkomponentenreaktion an ungeschützten Ketosen	150
11.2.5.	Synthese der SNARF-Derivate	193
11.2.6.	Friedel-Crafts-Acylierung/Demethylierung von Anisolen	203
11.2.7.	Synthese substituierter 6-Hydroxychinoliniumbetaine.....	213
12.	Liste an Publikationen	225
13.	Quellen	227
14.	Danksagung	253
15.	Addendum: Erklärung zum Eigenanteil an den Einzelkapiteln.....	256

Ich widme diese Arbeit allen Menschen die einen Teil des Weges mit mir gegangen sind und mich zu dem Menschen gemacht haben, der heute diese Arbeit schreibt.

1. Liste der Abkürzungen

Ac – Acetyl
BCECF – 2',7'-Biscarboxyethyl-6-carboxyfluorescein
Boc – *tert*Butyloxycarbonyl
COSY – Korrelationsspektroskopie
DABCO – 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan
DBU – Diazabicycloundecen
DEAD – Azodicarbonsäurediethylester
DEPT – Störungsfreie Verstärkung durch Polarisationstransfer
DIPEA – Hünig-Base, Diisopropylethylamin
DMF – Dimethylformamid
DMSO – Dimethylsulfoxid
Dppp – 1,2-Bis(diphenylphosphino)propan
FLIM – Fluoreszenzlebenszeit-Imaging
FLUPS – Fluoreszenzaufkonvertierungsspektroskopie
HMBC – Heteronukleare Multibindungs-Korrelation
HRMS – Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC – Heteronukleare Einzelquanten-Koherenz
IA – Iodacetamid
*i*Pr – *iso*Propyl
MQ – *N*-Methyl-6-oxychinoliniumbetain
NMP – *N*-Methylpiperidin
NMR – Kernmagnet-Resonanz
NOESY – Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie
PAC – Propionsäure
Re – Rectus (Angriff von oben)
RT - Raumtemperatur
SAS – Spezies-Assoziierte-Spektren
Si – Sinister (Angriff von unten)
SNARF – Seminaphthorhodafluor
*t*Bu – *tert*Butyl
TCSPC – zeitkorrelierte Einzelphotonenzählung
TFE – Trifluorethanol
Ts – Tosyl

2. Einleitung

Kohlenhydrate sind wichtige Bestandteile von lebenden Organismen. Sie dienen als Energieträger, Transporter, Rezeptor zur Zellerkennung und erfüllen eine Stütz und Schutzfunktion.¹ Außerdem bilden D-Ribose (**1**) und D-2'-Desoxyribose (**2**) zusammen mit den Nukleinbasen als *N*-Glykoside das Rückgrat der DNA/RNA. Auch C-Glykoside, also Kohlenhydrate, die am pseudoanomeren Kohlenstoff eine Bindung mit einem weiteren Kohlenstoff eines Aglycons bilden, sind nicht nur unter Chemikern bekannt. Natürlich vorkommende C-Glykoside sind zum Beispiel Aloin, Pseudouridin, Scoparin, Showdomycin, Altromycin und Saponarin. Unnatürliche C-Glykoside sind wichtige Biomimetika und gewinnen gerade in den pharmazeutisch/biologisch orientierten Wissenschaften immer mehr an Bedeutung. Die Mannigfaltigkeit dieser Moleküle wirkt auf Chemiker oft abschreckend und wurde von Hanessian als „sugarphobia in sciences“ bezeichnet.² So kann beispielsweise D-Glukose (**3**) fünf verschiedene Formen bilden (1 offene/4 halbacetale), die durch Mutarotation frei ineinander überführbar sind und in Lösung in einem Gleichgewicht vorliegen. Das C2-Epimer der D-Glukose (**3**) (also der Wechsel der Konfiguration vom C2 Kohlenstoff von der *R*-Konfiguration in die *S*-Konfiguration) wird D-Mannose (**4**) genannt. D-Mannose (**4**) unterscheidet sich von D-Glukose (**3**) in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften und kann von Enzymen von der D-Glukose (**3**) unterschieden werden (**Abbildung 1**).

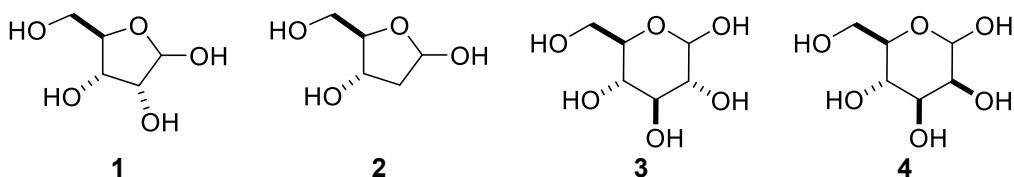


Abbildung 1: Pentosen D-Ribose **1** und D-2'-Desoxyribose **2** und Hexosen D-Glukose **3** und D-Mannose **4**.

Diese Diskriminierung ist eine Fähigkeit der Biologie, die Chemikern bis heute nicht oder nur begrenzt möglich ist. Dabei kann das Verständnis dieser Erkennungsmethoden der Natur uns Aufklärung über den Einfluss von Wasserstoffbrückenbindungen, Funktionsweise von Enzymen und Ablauf von Metabolismen geben. Während die Natur Millionen von Jahren an Vorsprung in der Entwicklung von effektiven Methoden hat, um unter physiologischen Bedingungen komplexe Reaktionen stereoselektiv durch Enzyme zu katalysieren, konnte die Wissenschaft im Verlauf der letzten 15 Jahren große Schritte unternehmen, um über organokatalysierte Methoden nicht nur Kohlenhydrate umzusetzen, sondern auch effizient

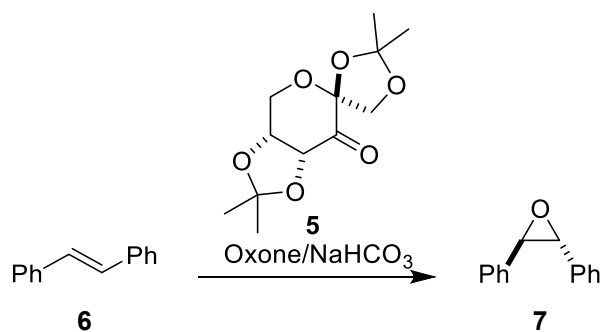
komplizierte Naturstoffe mit hoher Stereoselektivität synthetisch darzustellen. Gerade deswegen gewinnt die Organokatalyse in der Industrie immer mehr an Bedeutung bei der Synthese von Steroiden, Medikamenten, Parfümen, Entzündungshemmern und anderen Molekülen, die definierte Stereoinformationen enthalten. Die Erweiterung der vorhandenen Methoden und Aufklärung der jeweiligen Mechanismen ist dementsprechend von unschätzbarem Wert für Industrie, Pharmazie und Chemie.³

3. Organokatalyse

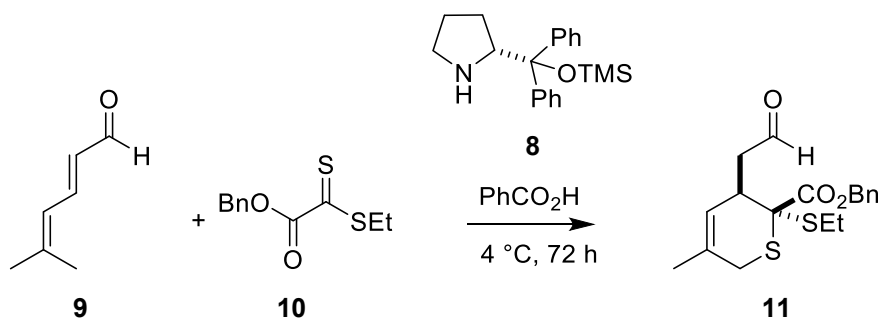
3.1. Definition und Geschichte

Der Forschungsbereich der Organokatalyse lässt sich bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen. Schon Justus von Liebig beschrieb 1860 die Reaktion von Dicyan zu Oxamid in Wasser bei Anwesenheit von katalytischen Mengen an Acetaldehyd.⁴ In der heutigen Zeit kann zur Definition des Begriffes Organokatalyse der von MacMillan geprägte Satz „Organokatalyse ist [...] die Beschleunigung einer chemischen Transformation durch Zusatz unterstöchiometrischer Mengen einer kleinen organischen metallfreien Verbindung“ verwendet werden.⁵ Organokatalysatoren sind meist preiswert, weniger toxisch als ihre metallhaltigen Pendanten, stabil gegenüber Feuchtigkeit und Luftsauerstoff und besitzen einen einfachen Zugang zum „chiral pool of nature“.^{3, 6} Gegenüber den anderen beiden Klassen der asymmetrischen Synthese (die Metallkatalyse und die Enzymkatalyse) löst die Organokatalyse die größten Probleme dieser Methoden. Durch die hohe Reaktivität der metallhaltigen Katalysatoren müssen teils komplizierte Schutzgruppenstrategien verwendet werden, da durch unselektive Reaktionen von ungeschützten Alkoholen, Aminen oder Säuregruppen die Katalysatoren verändert werden und damit die katalytische Wirkung vernichtet werden kann. Enzyme hingegen können ungeschützte Reaktanten hochselektiv in sehr hohen Ausbeuten umsetzen. Aber während Metallkatalysatoren chemisch zu unselektiv reagieren, bilden Enzyme das andere Extremum. Ihre hohe Substratspezifität verhindert die breite Anwendung von Enzymen in Totalsynthesen. Die Organokatalyse bietet nun die Möglichkeit hochselektiv eine große Bandbreite an ungeschützten Molekülen selektiv umzusetzen und damit die natürlich vorkommenden Wasserstoffbrückennetzwerke in Reaktionen auszunutzen.^{3, 7}

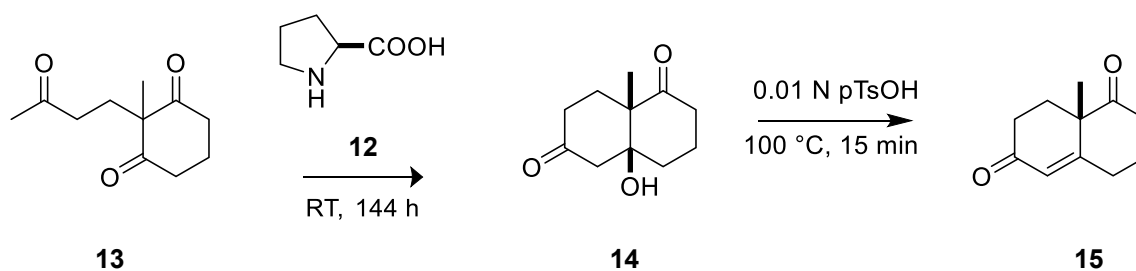
Die wohl bekanntesten organokatalysierten Reaktionen wurden von Shi (**Schema 1**), Hayashi/Jørgensen (**Schema 2**) und Hajos/Parrish (**Schema 3**) beschrieben.⁸ Am Auffälligsten ist hierbei die Verwendung von Aminosäuren (Bsp. L-Prolin **12**) und Derivaten von Aminosäuren bzw. Kohlenhydraten. Aber auch sekundäre und tertiäre Aminbasen sind bekannte Organokatalysatoren.



Schema 1: Shi-Epoxidierung von Stilben (**6**) zu 2*R*,3*R*-Diphenyloxiran (**7**) mithilfe des Shi-Katalysators (**5**).



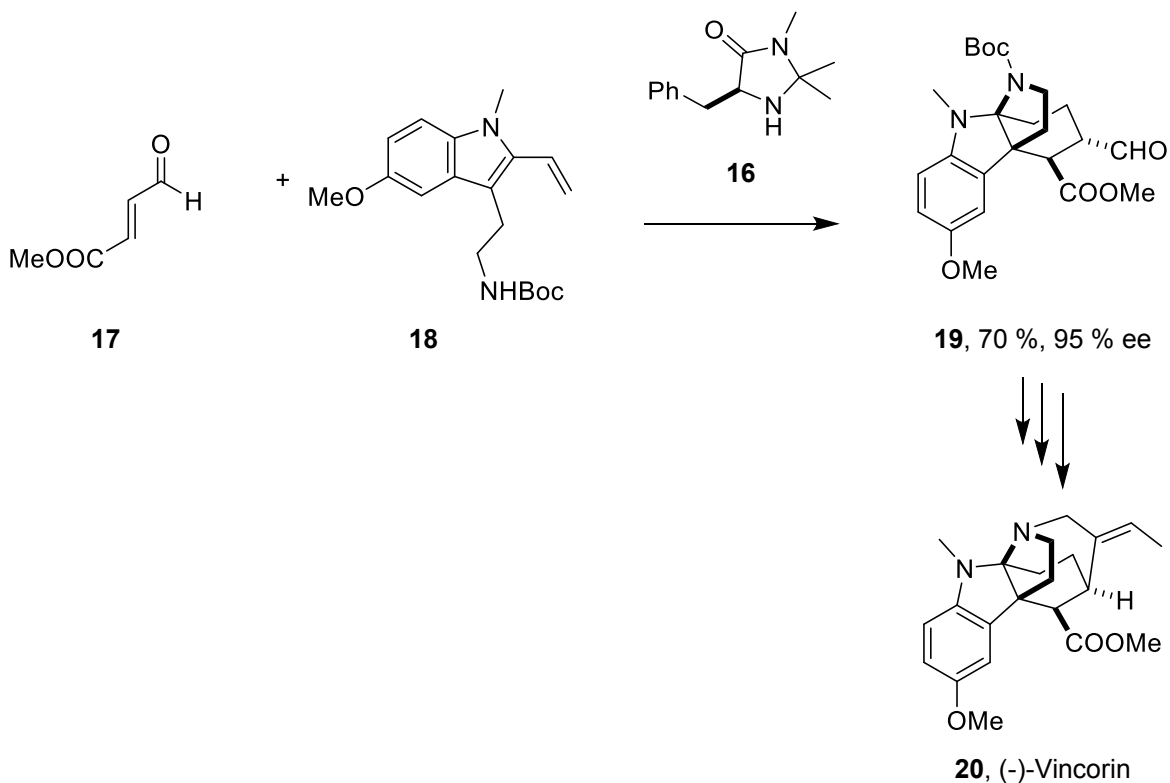
Schema 2: Prolin-Derivat-**8**-katalysierte Jørgensen-Reaktion eines Dienals **9** mit einem Dithioester **10** zum cyclisierten Produkt **11**.



Schema 3: Organokatalytische Synthese des Wieland-Miescher-Ketons (**15**).

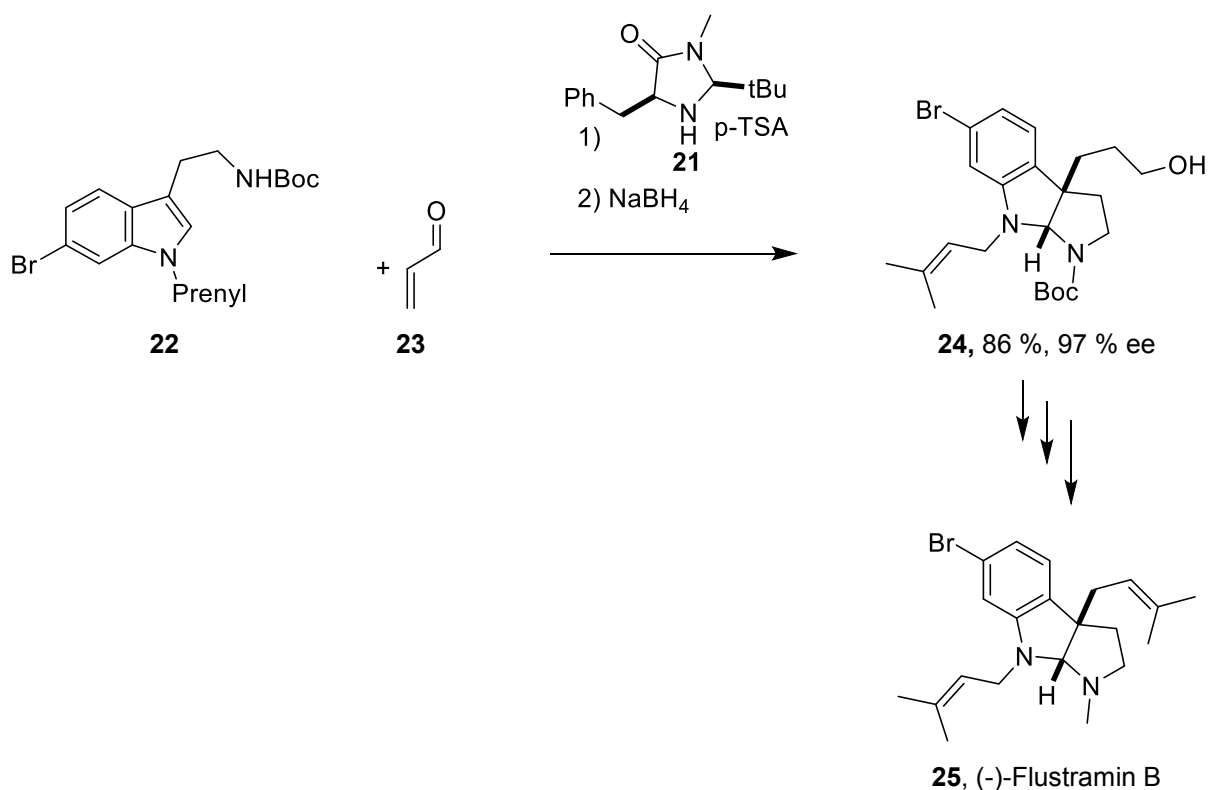
3.2. Totalsynthese von Naturstoffen

Der Eintritt der Organokatalyse in die organische Chemie liefert neben Abkürzungen für existierende Multistep-Synthesen auch katalysierte Reaktionen, die vorher nicht möglich waren. Auch die Totalsynthese natürlicher Produkte kann durch Organokatalyse vereinfacht werden.⁶ So ist das Produkt der Kondensation des von Hajos und Parrish beschriebenen Aldol-Adduktes **14** aus dem Triketon **13** als das Wieland-Miescher-Keton (**15**) bekannt und ist ein wichtiger Synthesebaustein für die Totalsynthese von Steroiden.⁹ Durch die Möglichkeit Naturstoffe in wenigen Schritten zu synthetisieren, können komplizierte Verbindungen, wie beispielsweise Vincaalkaloide, leicht derivatisiert und in großen Mengen dargestellt werden.⁶ Die Familie der Vincaalkaloide (beispielsweise (-)-Vincorin (**20**)) zog in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit der pharmazeutischen Forschung zur Entwicklung von Pharmaka gegen Krebs und Psychosen auf sich.¹⁰ MacMillan und Horning entwickelten in 2013 eine Methode um diesen synthetisch herausfordernden tetrazyklischen Kern **19** nahezu enantiomerenrein aus den azyklischen Verbindungen **17** und **18** zu synthetisieren (**Schema 4**). Dieser komplizierte Syntheseschritt konnte durch Verwendung des sekundärenamins **16** erreicht werden und ermöglichte damit die erfolgreiche Synthese des Naturstoffes **20** in insgesamt 9 Schritten. Vorher bekannte Totalsynthesen von *Qin et al.* (35 Stufen, Racemat) und *Ma et al.* (18 Stufen, 64 % ee) benötigten mehr als die doppelte Anzahl an Stufen für die Synthese des (-)-Vincorins (**20**).¹¹



Schema 4: Aminkatalysierte Synthese eines (-)-Vincorin-Vorläufers **19**.¹²

Auch die Synthese von (-)-Flustramin B (**25**) wurde durch diese Art von Katalysator ermöglicht, indem der bityklische Kern **24** aus den zwei nicht chiralen Verbindungen **22** und **23** mithilfe der Aminbase **21** synthetisiert werden konnte (**Schema 5**).¹³

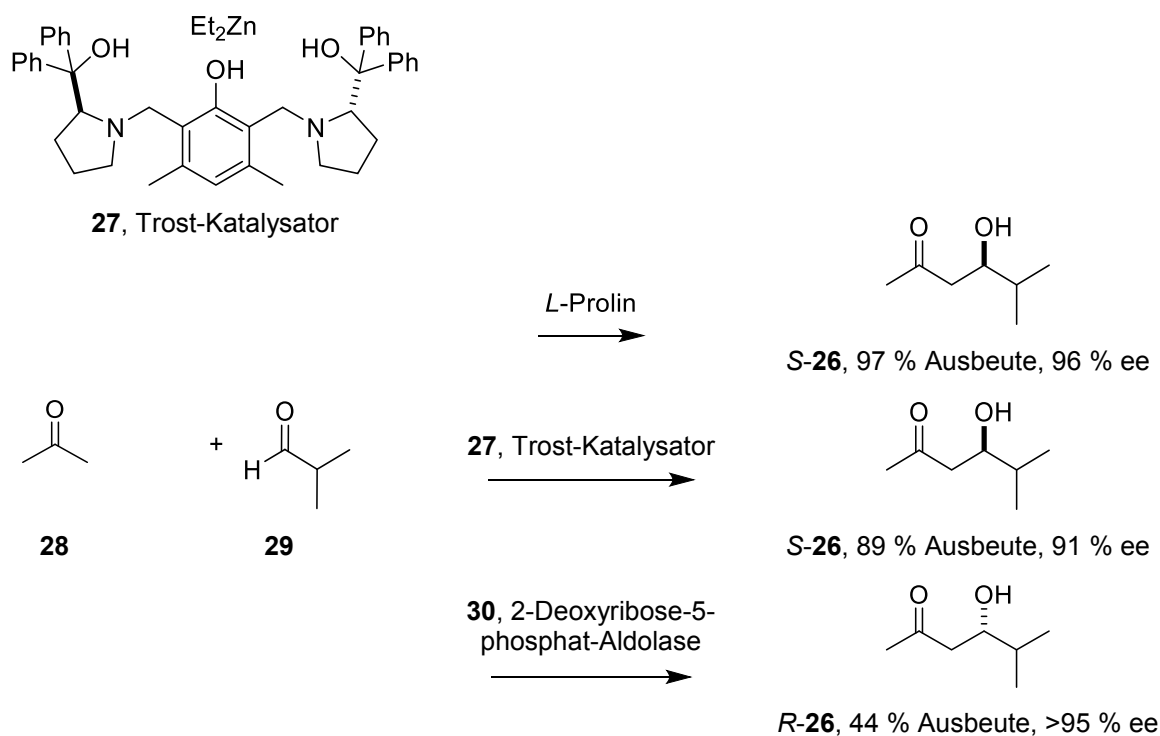


Schema 5: Aminkatalysierte Synthese eines (-)-Flustramin B Vorläufers **24**.¹³

Die Entwicklung neuer Organokatalysatoren aus einfachen natürlichen Verbindungen hat es in der Vergangenheit immer weiter ermöglicht, verbesserte Routen für Naturstoffsynthesen zu etablieren. Nicht nur Amine, auch Phosphine, Ketone und Ammoniumsalze können für organokatalytische Reaktionen eingesetzt werden. Für einen größeren Überblick in diese Forschung bieten sich folgende Reviews an.^{6, 14}

3.3. Prolinkatalysierte Synthese enantioreiner Verbindungen

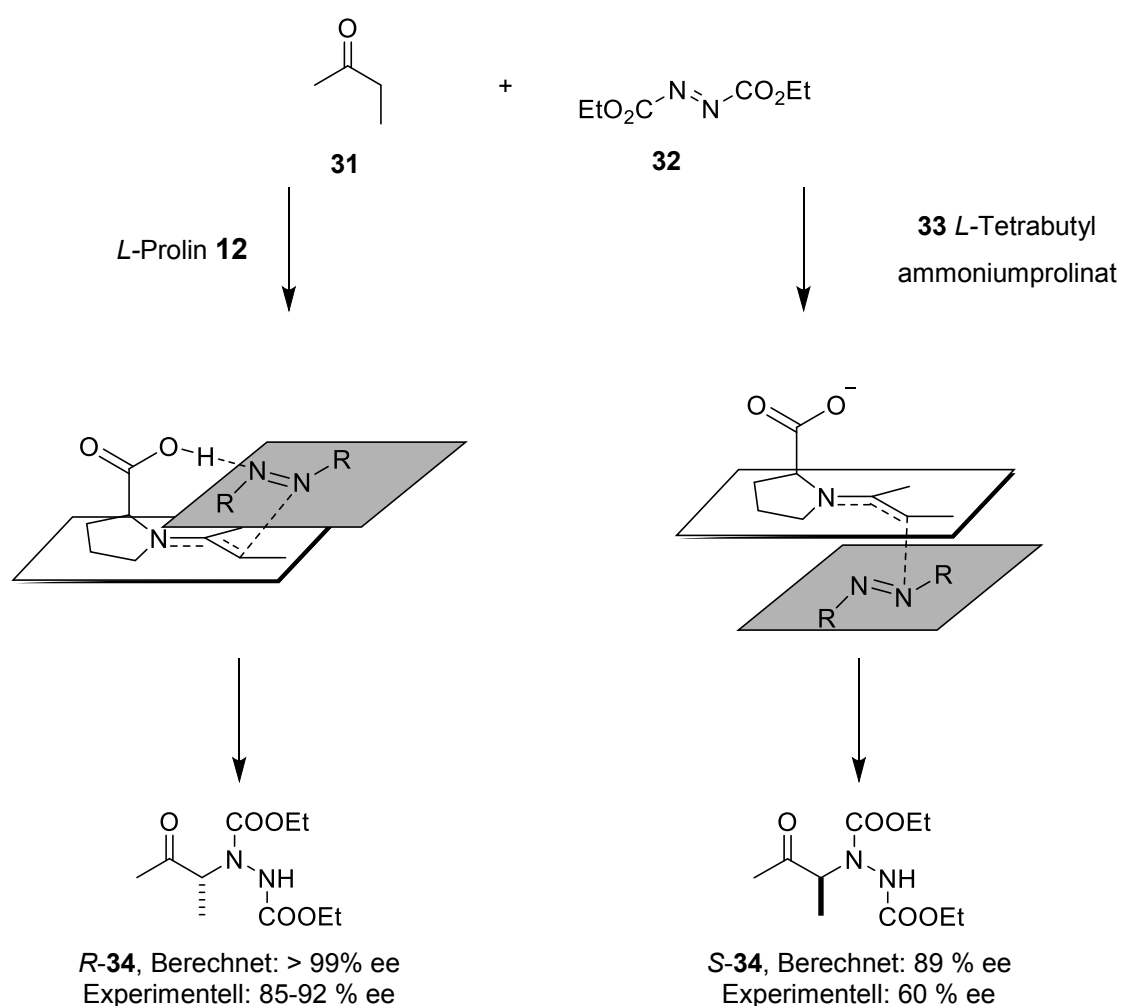
In den letzten Jahren hat der Einsatz von Prolin (**12**) als Organokatalysator stark zugenommen. Anfang dieses Jahrtausends konnten durch Arbeiten von List und Barbas stereoselektive Aldol-Reaktionen mithilfe von Prolin (**12**) katalysiert werden. Das Produkt **26** wurde hierbei hoehenantioselektiv aus der Reaktion von Aceton (**28**) mit Isobutyraldehyd (**29**) gebildet und konnte zuvor nur mit Hilfe des Trost-Katalysators (**27**) oder einer Aldolase **30** realisiert werden (**Schema 6**).¹⁵ Während die Aldolase **30** das S-konfigurierte Produkt *S*-**26** in nur moderaten Ausbeuten darstellt, erreicht der Trost-Katalysator **27** eine hohe Ausbeute und eine hohe Enantioselektivität des *R*-konfigurierten Produktes **26** in dieser Reaktion. Durch Einsatz des deutlich günstigeren und natürlichen *L*-Prolins **12** werden die Ergebnisse der metallkatalysierten Reaktion sogar noch übertroffen. Diese Untersuchungen revolutionierten die Wissenschaftswelt der Katalyse und führten zu einem explosionsartigen Anstieg an Publikationen und Arbeiten in den nächsten 15 Jahren.³



Schema 6: Synthese von 4-Hydroxy-5-methylhexan-2-on **26**.¹⁵

Nichtnur stereoselektive Aldol-Additionen, auch Cyclisierungen und Kondensationsreaktionen werden vermehrt in der Literatur angefundenen.^{15b, 16} Damit einhergehend wurde es notwendig den Einfluss des Prolins (**12**) näher zu beleuchten. Quantenchemische Rechnungen, NMR-Experimente und Kristallstrukturen von Intermediaten geben Hinweise, dass durch das Zusammenspiel des sekundären Amins und

der Carbonsäure, unter verschiedenen Reaktionsbedingungen, Übergangszustände unterschiedlich stabilisiert werden (**Schema 7**).¹⁷ So lässt sich in der prolinalkatalysierten Reaktion von Butanon (**31**) mit Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) (**32**) das *R*-konfigurierte Produkt **34** isolieren, während durch Verwendung des Ammoniumsalzes von Prolin **33** das entsprechende Enantiomer *S*-**34** beobachtet wird.^{17b} Die Ergebnisse in diesen Reaktionen konnten von Sharma *et al.* durch quantenchemische Berechnungen bestätigt werden.^{17e}



Schema 7: Modelle für die Reaktion von Butanon (**31**) mit DEAD (**32**) und theoretische und experimentelle Ergebnisse.^{16b, 17b, 17e}

Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffes und dem aciden Proton der Carboxy-Gruppe koordiniert das DEAD (**32**) oberhalb der eingezeichneten Reaktionsebene und ermöglicht einen *Re*-Seitenangriff. Im Falle der deprotonierten Form des Prolins **12** kann diese Wasserstoffbrückenbindung nicht ausgebildet werden. Der

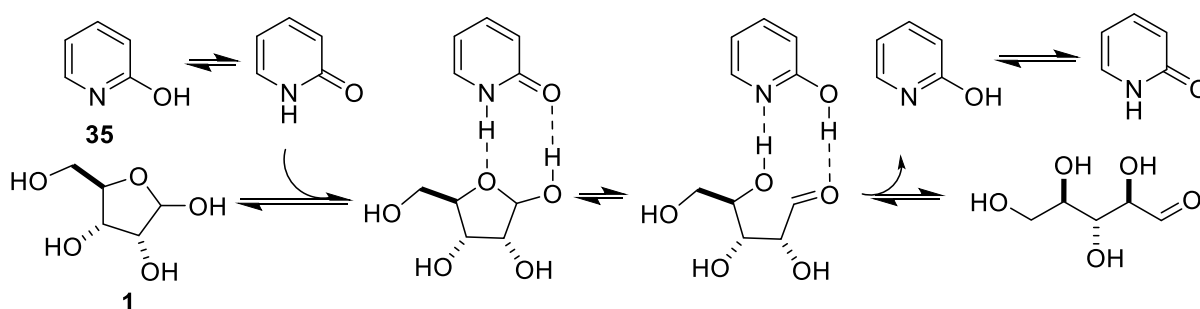
sterische Anspruch der Carboxylgruppe führt nun zu einer Abstoßung des DEAD (**32**) und drängt es unterhalb der Reaktionsebene, wodurch ein *Si*-Angriff erfolgt. Mechanistische Betrachtungen der Stereoselektivität durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken sind gerade in Reaktionen mit Kohlenhydraten von ungemeinem Wert.¹⁸

4. Synthese kettenverkürzter oder -verlängerter Kohlenhydrate

4.1. Aktivierung von Kohlenhydraten

Der einfache und kostengünstige Zugang zu Kohlenhydraten und ihre biologischen Aktivitäten regten in den letzten Jahrzehnten die Entwicklung neuer Methoden in der organischen Chemie an. Nicht nur als Katalysator (Shi-Katalysator (**5**)), auch in der Biochemie und Pharmazie haben höhere Kohlenhydrate stark an Bedeutung gewonnen.^{7c, 19} Die Synthese von definiert konfigurierten verkürzten/verlängerten Zuckern ist bis heute eine große Herausforderung in der Kohlenhydratchemie. Obwohl viele Methoden existieren um diese Moleküle herzustellen, wird deren Erfolg durch niedrige Ausbeuten, schlechte Stereoselektivität und komplizierte Isolierungsprozesse gehemmt.^{7c, 19} So sind Reaktionen an ungeschützten Zuckern oft abhängig von der Wahl selektiver Reagenzien. Viele Agenzen reagieren unselektiv mit den Hydroxylgruppen. Zur Lösung dieser Probleme erwiesen sich Schutzgruppenstrategien lange als unschätzbar wertvoll und die Menge an Reaktionen an ungeschützten Kohlenhydraten war bis zur Jahrtausendwende rar.²⁰ Der Einsatz von Schutzgruppen allerdings verhindert die Verwendung der natürlich vorkommenden Wasserstoffbrückenbindungen.

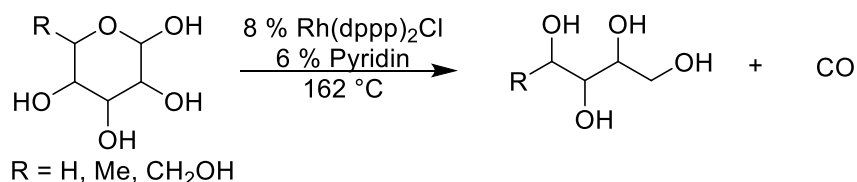
Wässrige Lösungen ungeschützter Kohlenhydrate weisen neben der Reaktivität der freien Alkohole auch einen großen Nachteil auf. Zur erfolgreichen Aldoladdition benötigt man neben dem Nukleophil eine Aldehyd/Keton-Funktion. Nur die azyklischen Formen der Kohlenhydrate besitzen diese. Geschützte Kohlenhydrate liegen ausschließlich (oder im Falle der 4'-ungeschützten Form zumindest in großen Teilen) in der offenkettigen Form vor. Bei ungeschützten Kohlenhydraten hingegen liegt diese Form nur in sehr geringen Mengen vor (Ribose (**1**): 0,04 %).²¹ Eingriff in dieses Gleichgewicht kann durch Mutarotationskatalysatoren genommen werden (beispielsweise 2-Hydroxypyridin (**35**)).²² Durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Pyridon (**35**) kann die Reaktivität von Kohlenhydraten drastisch erhöht werden (**Schema 8**).



Schema 8: Pyridonkatalysierte Mutarotation von D-Ribose **1**.

4.2. Metallkatalysierte Kettenverkürzungen und -verlängerungen von Kohlenhydraten

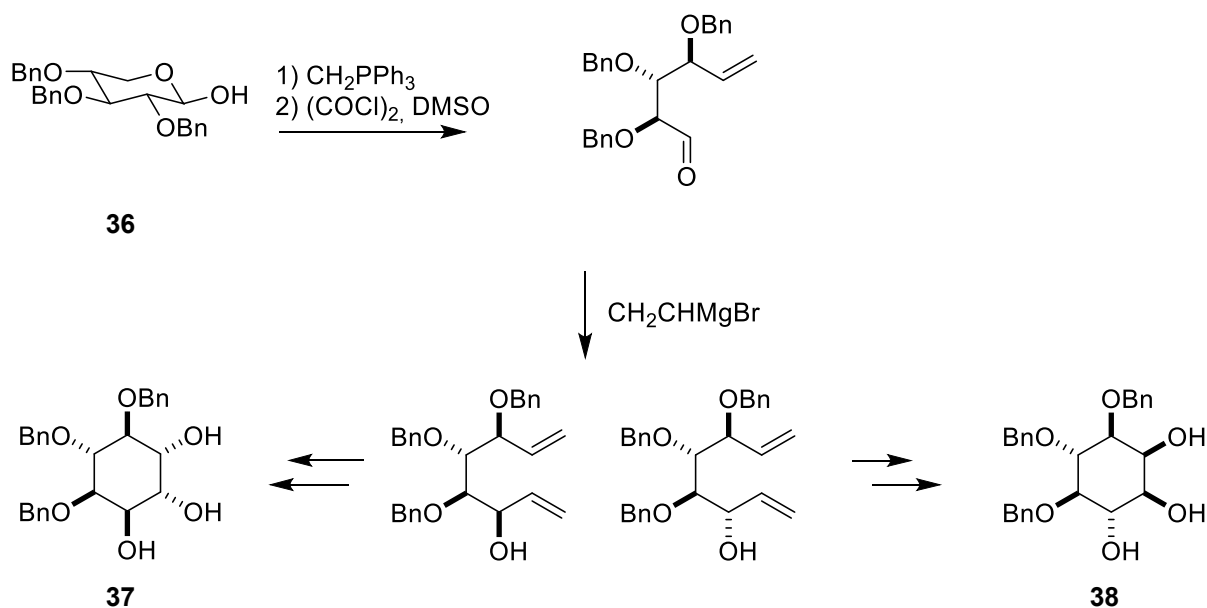
Bekannte Methoden zur Kettenverkürzung von Kohlenhydraten sind die Ruff-Degredierung²³, die Alkoxy-Fragmentierung²⁴, die Periodat-Spaltung²⁵ und die Rhodium Decarbonylierung²⁶. Eine Besonderheit der rhodium-katalysierten Methode ist die erfolgreiche Anwendung auf ungeschützte Kohlenhydrate (**Schema 9**).



Schema 9: Rhodiumkatalysierte Decarbonylierung ungeschützter Kohlenhydrate.^{26c}

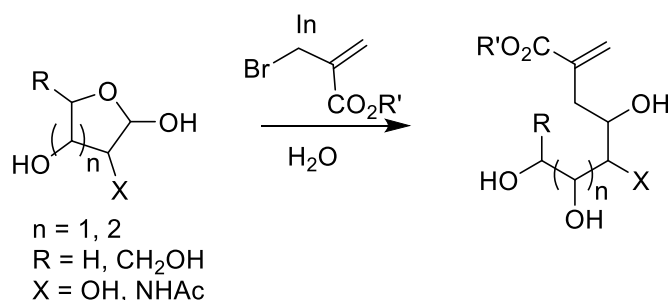
Während kettenverkürzende Methoden aus einfachen Kohlenhydraten den Zugang zu den chemisch wertvollen Alditolen ermöglichen, geht mit der Verkürzung auch immer ein Verlust an Stereoinformation einher. Die Kettenverlängerung von Kohlenhydraten hingegen kann weitere Stereozentren erschaffen. Die Herausforderung dieser Methode liegt im stereoselektiven Aufbau dieser Verlängerungen.

Die meisten metallkatalysierten Reaktionen zur Kettenverlängerung benötigen vollgeschützte Kohlenhydrate. Methoden umfassen die Verlängerung um ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Lithium-Dithiole über Peterson Olefinierung oder Horner-Emmons-Verlängerung,²⁷ Petasis-Multikomponentenreaktion mit Bororganen²⁸ und Grignard-Reaktionen.²⁹ Andresen *et al.* und Luchetti *et al.* verwendeten diese Methode um die Cyclytole **37/38**, neue vielversprechende Anti-Krebs-Mittel, aus geschützter D-Xylose **36** darzustellen (**Schema 10**, Selektivitäten: *syn/anti* 1:1 bis 1:8).



Schema 10: Ringschlussmethathese zu Cyclitolen **37/38** aus geschützter D-Xylose **36**.³⁰

Allylierung von Kohlenhydraten durch Indium kann nicht nur an ungeschützten Zuckern erfolgen, sondern als großer Vorteil dieser Methoden auch in Wasser (**Schema 11**).^{20c, 31} Hohe Selektivitäten konnten in diesen Reaktionen beobachtet werden (*syn/anti*: 5/1 bis 1/0).

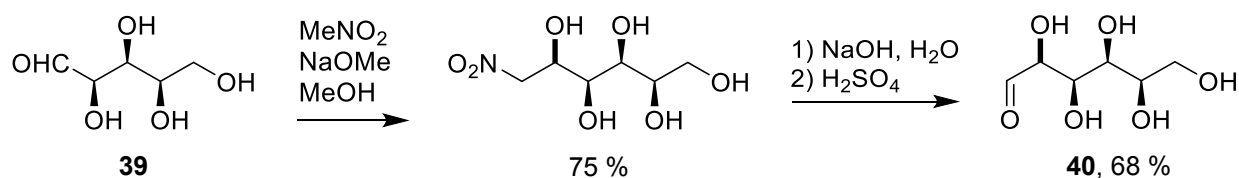


Schema 11: Indium-medierte Reformatsky-Reaktion an ungeschützten Kohlenhydraten.^{20c, 31}

Die Erhöhung der Stereoselektivitäten in diesen Reaktionen (Vergleich der Selektivitäten aus den Indium-katalysierten Reaktionen und der Grignard-Reaktionen) durch Verwendung der natürlichen Wasserstoffbrückenwechselwirkungen ungeschützter Kohlenhydrate sollte in den nächsten Jahren immer stärker in den Fokus der Wissenschaft treten. Nach der Jahrtausendwende wurden vermehrt die Reaktionen von geschützten und ungeschützten Kohlenhydraten mit kleinen organischen Molekülen katalysiert. Die Verwendung schwächerer Basen (Natriummethanolat, Vergleich mit Butyllithium) oder sogar der Einsatz organischer Aminbasen (DABCO, Hünig-Base) ermöglichte eine mildere Reaktionsführung. Auch in der Kohlenhydratchemie hielt das L-Prolin (**12**) seinen Einzug.^{3, 7b, 7c}

Die bekanntesten Methoden auf diesem Gebiet sind die Killiani-Erweiterung (mit erfolgreicher Anwendung auf ungeschützte Ketosen)³², die Fischer-Sowden-Reaktion³³,

Kettenverlängerung durch die Baylis-Hillman-Reaktion³⁴ und Prolin-katalysierte Aldol-Reaktionen^{7b, 7c, 35}. Durch die von Dromowicz *et al.* beschriebene Anwendung der Fischer-Sowden-Reaktion wurde eine praktische Methode gegeben, mit der die natürlich nicht vorkommende D-Idose (**40**) durch Homologierung der D-Xylose (**39**) synthetisiert werden kann (**Schema 12**).^{33a}

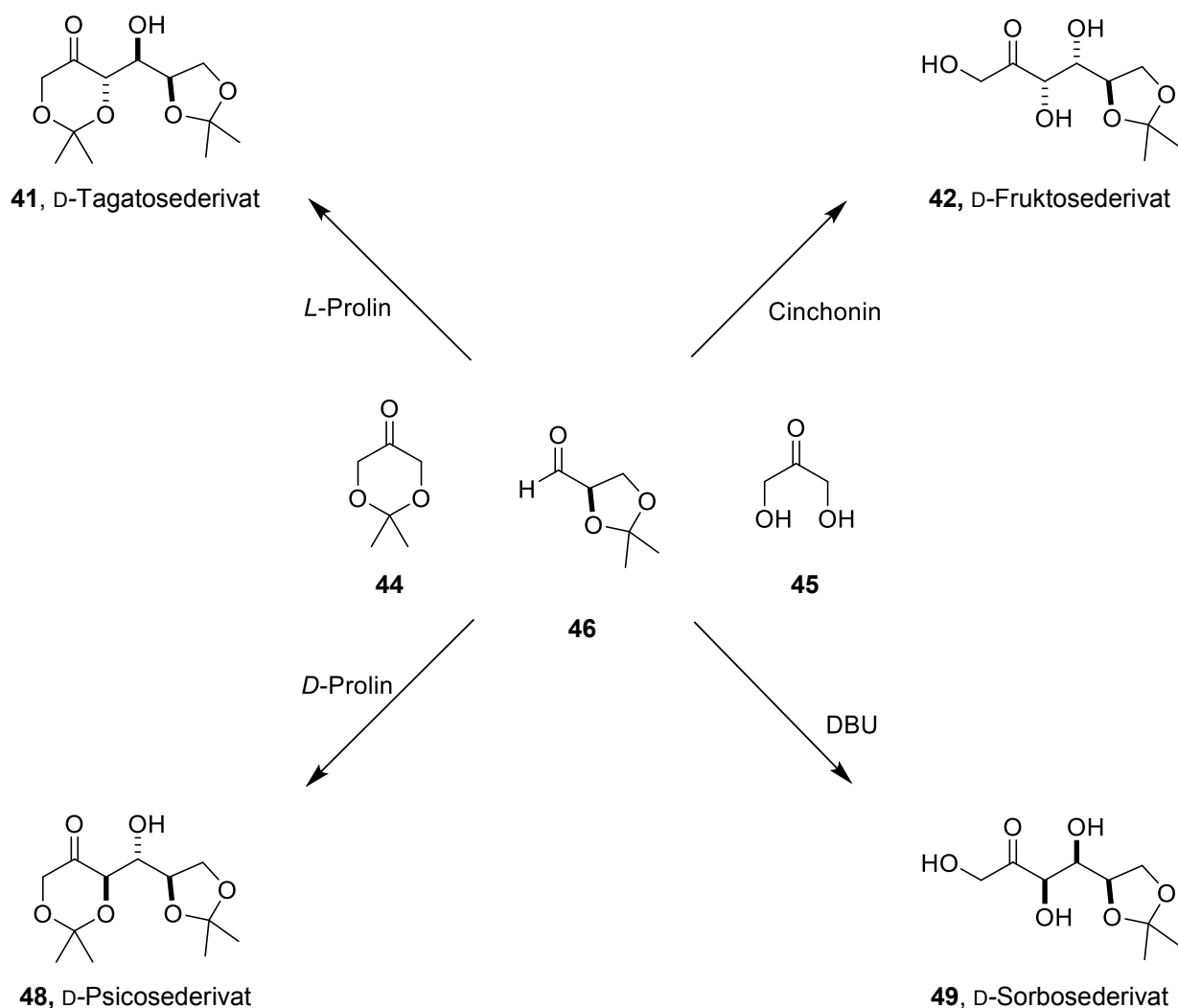


Schema 12: Fischer-Sowden-Reaktion zur selektiven Synthese von D-Idose **40**.^{33a}

4.3. Totalsynthese von Kohlenhydraten

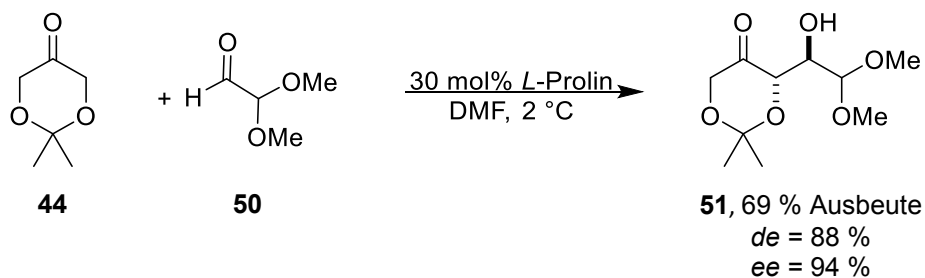
Einhergehend mit dem explosionsartigen Aufstieg organokatalytischer Methoden hat die Anzahl der Veröffentlichungen zur prolinkatalysierten Kettenverlängerung von Kohlenhydraten stark zugenommen.³ Dabei ist die Totalsynthese von Kohlenhydraten die Königsdisziplin in diesem Bereich und gilt als die „Messlatte der Effizienz von neu entwickelten Methoden der Aldoladdition“.^{7b}

Mithilfe eines C3+C3-Ansatzes ist es beispielsweise möglich, die vier verschiedenen Epimere der geschützten Ketohehexosen Tagatose **41**, Fruktose **42**, Psicose **48** und Sorbose **49** darzustellen, indem geschütztes oder ungeschütztes Dihydroxyaceton **44/45** (C3-Baustein) mit Glyceraldehyd (**46**, C3-Baustein) unter Anwesenheit verschiedener Organokatalysatoren zur Reaktion gebracht wird. Die 3,4-*anti*-konfigurierten geschützten Ketohehexosen D-Tagatose **41** und D-Psicose **48** können so durch *E*-Enaminbildung von natürlichem oder unnatürlichem Prolin (**12/D-12**) mit geschütztem Dihydroxyaceton **44** dargestellt werden. *L*-Prolin (**12**) erzeugt dabei die 3*S*-konfigurierte geschützte Ketohehexose (D-Tagatose **41**) und Einsatz von *D*-Prolin (*D*-**12**) führt zur 3*R*-konfigurierten geschützten *D* Psicose **48**. Verwendet man anstatt Prolin (**12**) den Naturstoff Cinchonin (**43**) in der Reaktion von ungeschütztem Dihydroxyaceton (**45**) mit Glyceraldehyd **46**, können hohe 3,4-*syn*-Selektivitäten festgestellt werden. So konnte geschützte D-Fruktose **42** in 71 % Ausbeute als enantiomerenreines Produkt erhalten werden. Einsatz nicht-chiraler Aminbasen wie DBU **47** schließen den Kreis der Totalsynthese der vier möglichen Ketohehexosen und ergeben ein 1:1 Gemisch aus geschützter D-Sorbose **49** und D-Fruktose **42**.^{7b}



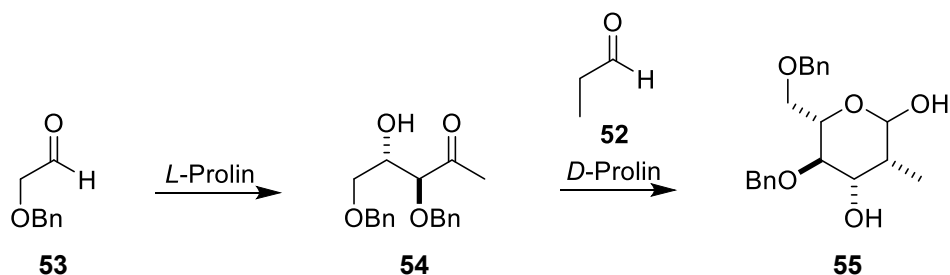
Schema 13: C3+C3 Strategie zur Totalsynthese von Ketohehexosen.^{7b}

Dieses C3+C3-Prinzip kann durch die prolinskatalysierte Reaktion von geschütztem Dihydroxyaceton **44** mit Dimethoxyacetaldehyd (**50**, C2-Baustein) als C3+C2-Prinzip erweitert werden. Hierdurch wird der Zugang zu Pentulosen ermöglicht (**Schema 14**). Wieder ist durch den Einsatz von *L*-Prolin (**12**) eine hohe *anti*-Selektivität zu beobachten.^{35d}



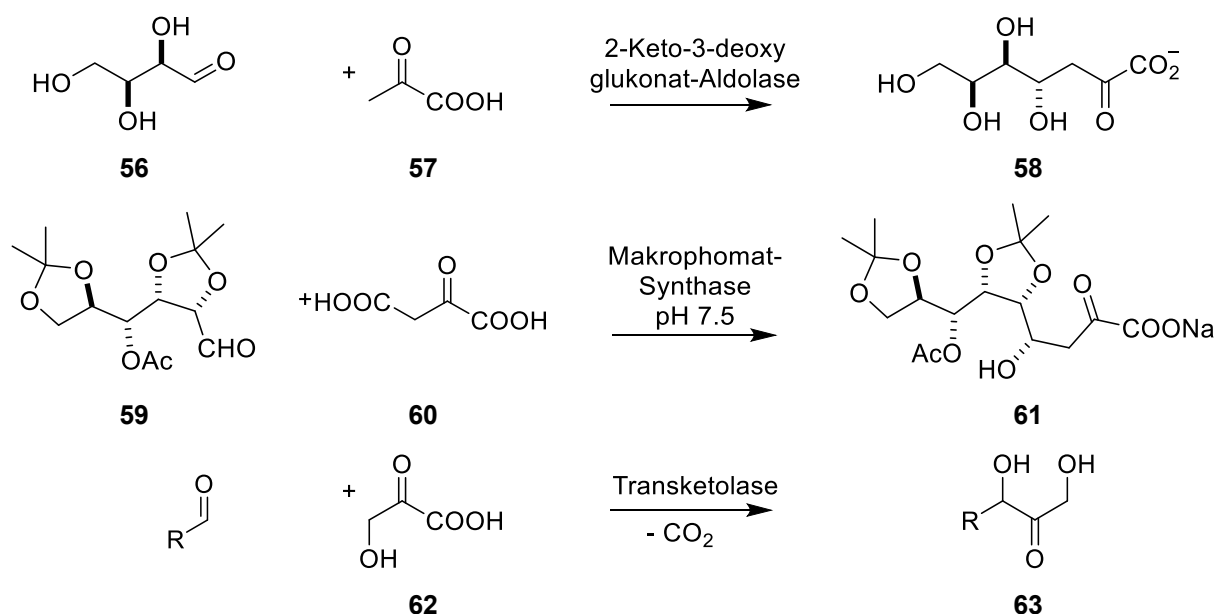
Schema 14: C3+C2 Strategie zum stereoselektiven Aufbau von Pentulosen und deren Derivate.^{35d}

Auch eine C2+C2+C2-Methode ist für die Synthese von Hexosen denkbar. So haben Córdova et al. 2005 eine prolinskatalysierte Methode entwickelt, nicht nur um selektiv aus Propionaldehyd (**52**, C2-Baustein) und geschütztem Glykolaldehyd **53** (C2-Baustein) die geschützte Aldose **54** und längerkettige Derivate **55** dieser darzustellen, sondern war es ihnen auch möglich durch Wechsel von *L*- auf *D*-Prolin (**12**) nach dem ersten Reaktionsschritt den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu lenken (**Schema 15**).^{35a}



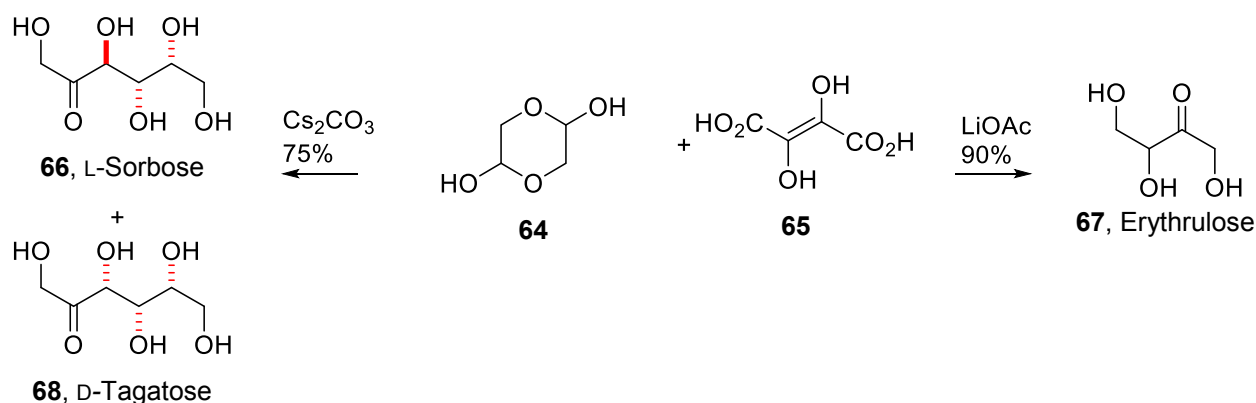
Schema 15: C2+C2+C2 Strategie zum stereoselektiven Aufbau von Kohlenhydratderivaten **55**.^{35a}

Auch enzymatische Methoden sind bekannt, bei denen ungeschützte und geschützte Kohlenhydrate durch eine Pyruvateinheit verlängert werden können. Vorteile dieser enzymatischen Reaktionen sind die hohen Ausbeuten sowie Stereoselektivitäten, deren Anwendbarkeit ist allerdings durch die hohe Substratspezifität limitiert.³⁶ So kann *L*-Threose (**56**) mit Pyruvat (**57**) umgesetzt werden um das Addukt **58** zu bilden. Wenn hingegen Oxalacetat (**60**) mit geschützter *D*-Mannose **59** in Anwesenheit einer Synthase umgesetzt wird, beobachtet man die Bildung des kettenverlängerten Produktes **61**. Eine andere Klasse von Enzymen, die Transketolasen, besitzen die Fähigkeit aus Hydroxypyruvat (**62**) ein α -Hydroxyacyl-Rest auf einen Aldehyden zu übertragen (**Schema 16**).³⁷ Hierbei bedient sich die Natur zur Synthese des C2-verlängerten Aldehyds **63** des Hydroxypyruvats (**62**).



Schema 16: Enzymatische Kettenverlängerung geschützter und ungeschützter Kohlenhydrate.

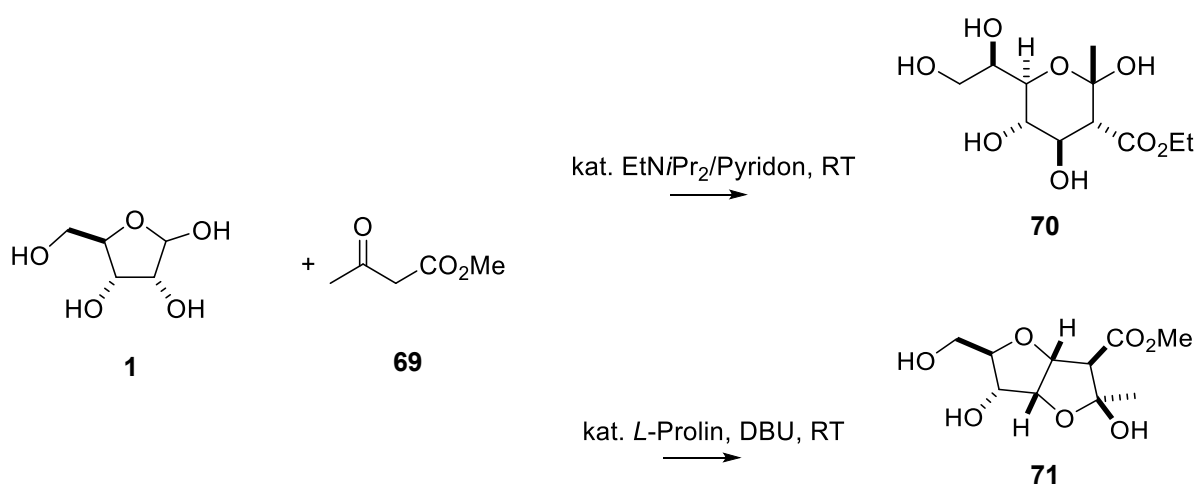
Die Übertragung dieses Restes ist für Chemiker schwer realisierbar, da der Mechanismus einem umgepolten Hydroxyacetaldehyd entspricht. Bekannte Reaktionen verwenden eine komplizierte Schutzgruppenstrategie und benötigen einen Überschuss an metallhaltigen Katalysatoren.³⁸ Eine organokatalysierte Retro-Formose Reaktion wurde von Zhang *et al.* beschrieben.³⁹ Weiterführende nicht-enzymatische Untersuchungen von Lithiumhydroxypyruvat oder Dihydroxyfumarsäure wurden von Rohr *et al.* und Richter *et al.* durchgeführt und führten zur einer C2+C2 und einer C2+C2+C2-Strategie. Mit deren Hilfe konnte durch Verwendung von Lithiumacetat aus ungeschütztem Glykolaldehyd (**64**) und Dihydroxyfumarsäure (**65**) racemische Erythulose (**67**) bzw. mit Cäsiumcarbonat ein 1:1 Gemisch aus racemischer Sorbose (**66**) und Tagatose (**68**) synthetisiert werden (**Schema 17**).⁴⁰



Schema 17: Reaktion ungeschütztem Glykolaldehyds **64** und Dihydroxyfumarsäure **65** zu C2- bzw. C4-verlängerten Kohlenhydraten.^{40a}

5. Zielstellung

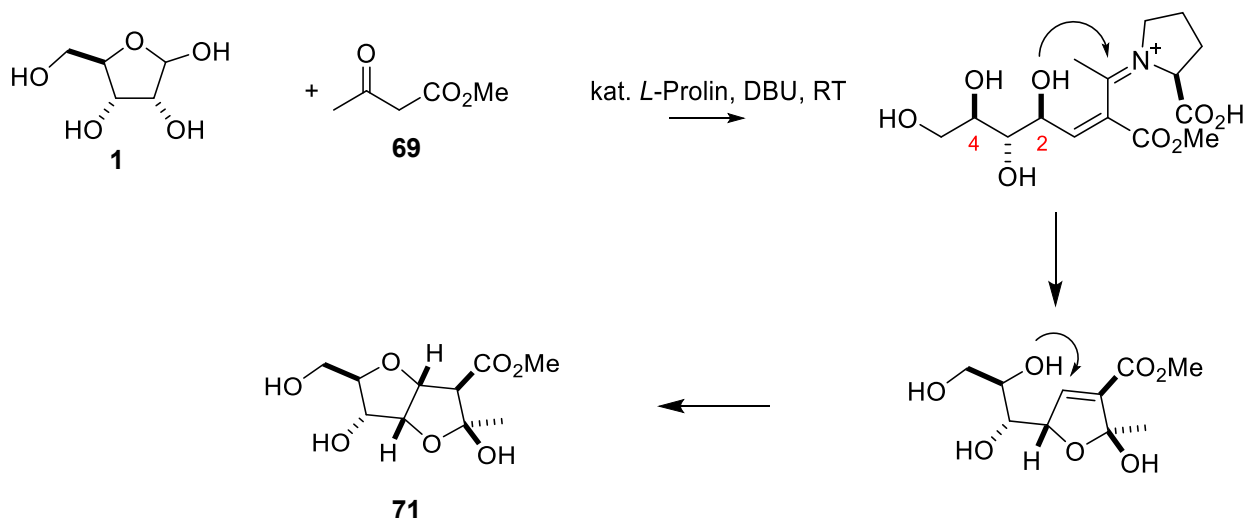
Vor kurzem berichtete die Arbeitsgruppe um Mahrwald organokatalysierte Methoden zur stereoselektiven Kettenverlängerung von ungeschützten Aldosen.^{18c, 41} Kleine Änderungen der Reaktionsbedingungen führten zu großen Unterschieden im Reaktionsweg der Kaskaden und Bildung unterschiedlichster Produkte. Als Beispiel hierfür dient die Umsetzung ungeschützter Ribose (**1**) mit Acetylessigsäuremethylester (**69**) zum kettenverlängerten verzweigten Kohlenhydrat **70** durch Einsatz von DIPEA und Pyridon (**35**) als Katalysator (**Schema 18**). Verwendet man hingegen *L*-Prolin (**12**) als Katalysator zusammen mit der starken organischen Base DBU **47**, wurden C-Glykoside **71** erhalten.



Schema 18: Organokatalysierte Kettenverlängerung von D-Ribose (**1**) mit Acetylessigsäuremethylester **69**.^{18c, 41}

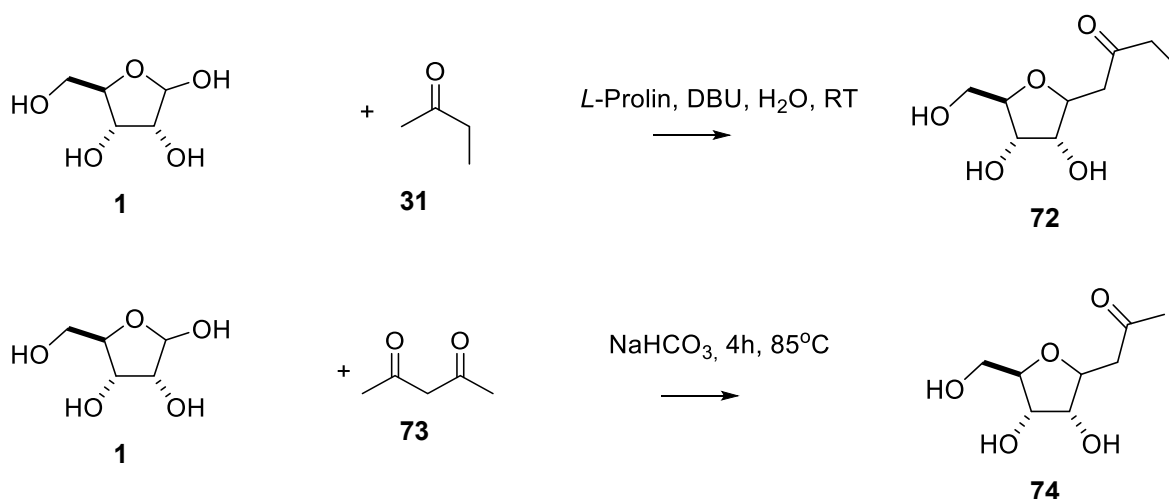
In diesen Transformationen konnten hohe bis absolute Stereoselektivitäten beobachtet werden. Durch Modellierung der Übergangszustände konnte der Verlauf des Mechanismus' erklärt werden. So verläuft die initiale Knoevenagel-Addition *syn*-selektiv, aufgrund der Bildung eines *Z*-Enolates des Acetessigesters. Die interne Stereoselektivität der oberen Reaktion wird durch die relative Konfiguration (und damit die Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken) der C2- und C3-Hydroxygruppen diktiert. So wurden für den Fall der *syn*-konfigurierten C2/C3-Hydroxygruppen im Kohlenhydrat immer bevorzugt interne *trans*-konfigurierte Produkte erhalten, während C2/C3-*trans*-konfigurierte Kohlenhydrate immer bevorzugt *syn*-konfigurierte Produkte lieferten. In der prolinalkatalysierten Reaktion hingegen ändert sich der Mechanismus. Der Knoevenagel-Addition folgt eine Kondensationsreaktion mit anschließender Ketalisierung durch die ehemalige C2-Hydroxygruppe. Das dadurch gebildete Ketal erlaubt die räumliche Nähe der ehemaligen C4-Hydroxygruppe und bestimmt dadurch die Richtung der Oxa-Michael-Addition (**Schema 19**). Damit ist ausschließlich die

absolute Konfiguration der C2-Hydroxygruppe für die Installation der Konfiguration der C-glykosidischen Bindung verantwortlich.^{18c, 41}



Schema 19: Mechanismus der kettenverlängernden C-Glykosidierung von D-Ribose (**1**).^{18c, 41}

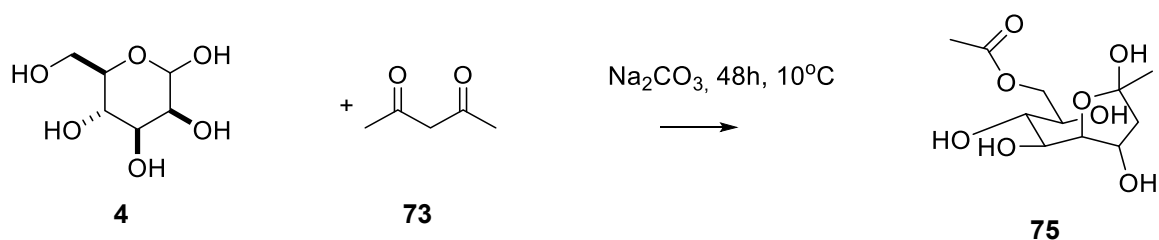
Witte *et al.* hingegen beschrieben durch Verwendung von Carbonylverbindungen (z.B. Butanon (**31**)) die prolinalkatalysierte Entstehung von C-Glykosiden **72** durch eine Knoevenagel-Kondensation / Retroaldol-Reaktion / intramolekulare Oxa-Michael Kaskade.⁴² Ein ähnlicher intramolekularer Prozess wurde bereits von Lubineau *et al.*, allerdings bei hohen Temperaturen, mit einer anorganischen Base und 1,3-Dicarbonylverbindungen **73** durchgeführt und hat einen Verlust eines Acetyl-Bausteines der Dicarbonylkomponente zur Folge **74** (**Schema 20**).⁴³ Durch Anwendung dieser Methoden wurde ein Zugang zu verschiedenen furanoiden und pyranoiden Strukturen α - und β -konfigurerter C-Glycoside geschaffen.⁴⁴ Diese Methode wurde in weiteren Transformationen verwendet um konfiguratив definierte C-Glykoside zu synthetisieren.^{43b, 45} Für einen Überblick in diesen Entwicklungen siehe folgende Quellen.⁴⁶



Schema 20: C-Glykosidierung von D-Ribose mit Methylethylketon und Acetylaceton.^{42, 43b}

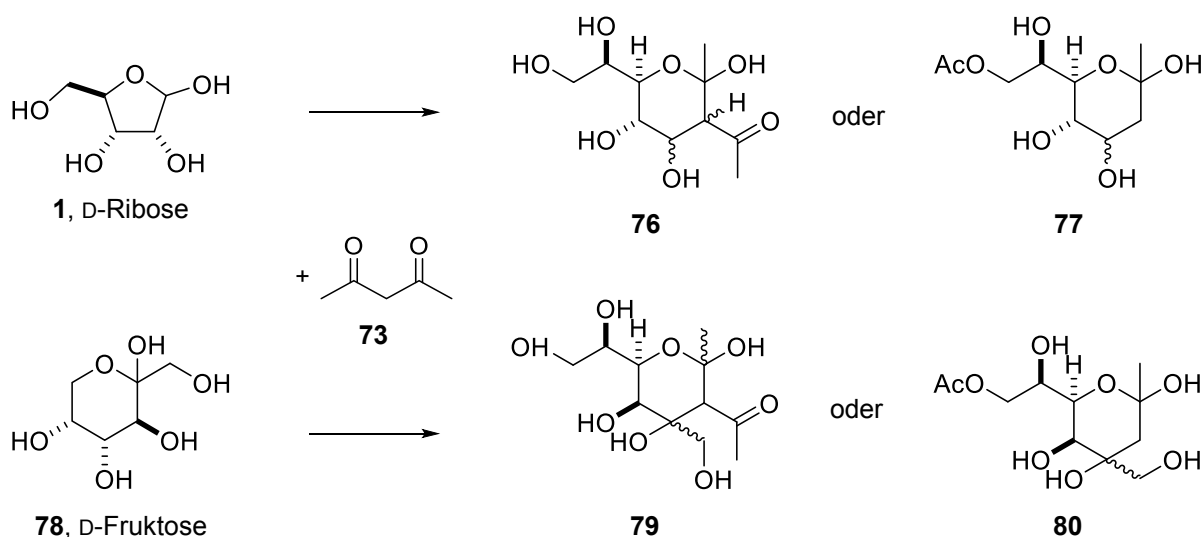
Während dieser atomökonomischen Reaktionen von Carbonylverbindungen mit ungeschützten Kohlenhydraten konnten durch Verwendung von *L*- und *D*-Prolin (**12**) interessante Erkenntnisse des Zusammenspiels von Kohlenhydraten mit Aminosäuren festgestellt werden. So beobachtete man bei diesen Untersuchungen sogenannte matched und mismatched-Fälle. Der Einsatz natürlich konfigurierter Aminosäuren *L*-**12** und Kohlenhydrate ergab hierbei die gewünschten Produkte. Wenn hingegen unnatürlich-konfiguriertes *D*-Prolin (*D*-**12**) diese Reaktion katalysieren sollte, konnte keine Produktbildung beobachtet werden.⁴² Die Förderung bzw. die Hemmung solcher Reaktionen durch gezielten Einsatz dieser matched/mismatched-Fälle ist nicht nur für synthetische Chemiker interessant, sondern bringt uns generell im Verständnis des Verlaufes von Metabolismen, Krankheiten und der Funktionsweise von Enzymen weiter voran. So ist die Glycation (Modifizierung oder Vernetzung von Proteinen durch erhöhten Glukosespiegel im Blut) im Verdacht Krankheiten wie Diabetes, Alzheimer, Arteriosklerose oder Neuropathien zu fördern.³

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine kettenverlängerte Kaskadenreaktion mit anderen 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Acetylaceton (**73**) und ungeschützten Aldosen und auch Ketosen (z.B. D-Fruktose **78**) untersucht werden, wobei ein spezieller Augenmerk auf die Unterdrückung der Bildung des C-Glykosides **74** gelegt wird. Solche Kettenverlängerungen mit Aldosen und Ketosen sind weitgehend unbekannt. Einzelne Artefakte in der Anwendung von Acetylaceton (**73**) auf D-Mannose (**4**) sind in der Literatur zu finden und geben Hinweise auf einen veränderten Reaktionsmechanismus zur Reaktion mit Acetylessigsäuremethylester (**Schema 21**).



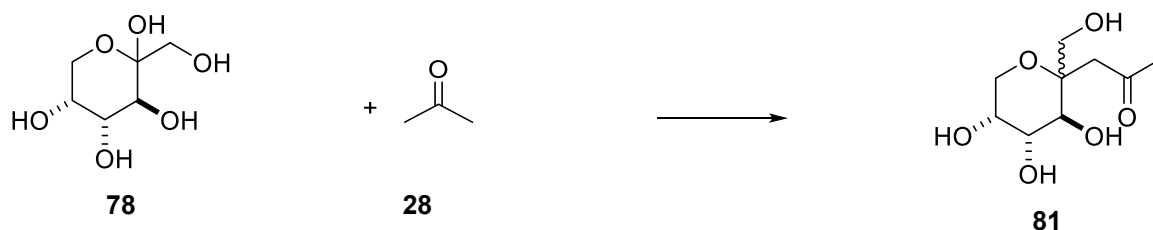
Schema 21: Reaktion von D-Mannose (**4**) mit Acetylacetone (**73**) und Natriumcarbonat bei 10°C .^{44b}

Bildung der Produkte **75/76/77/79/80** können als wichtige Synthesebausteine für die Totalsynthese von Naturstoffen dienen (**Schema 22**).⁴⁷ Im Falle der Reaktionen mit Acetylacetone (**73**) können entweder die Produkte **76/79** nach dem Mechanismus von *Voigt et al.* oder nach denen von Wang *et al.* **77/80** erwartet werden.



Schema 22: Organokatalysierte C-C-Bindungsknüpfung von ungeschützten Kohlenhydraten mit Acetylacetone (**73**).

Darüber hinaus sollen C-Glykosidierungen von Ketosen mithilfe von Aceton (**28**) untersucht werden. Die zu erwartende Struktur ist in Schema 23 dargestellt.

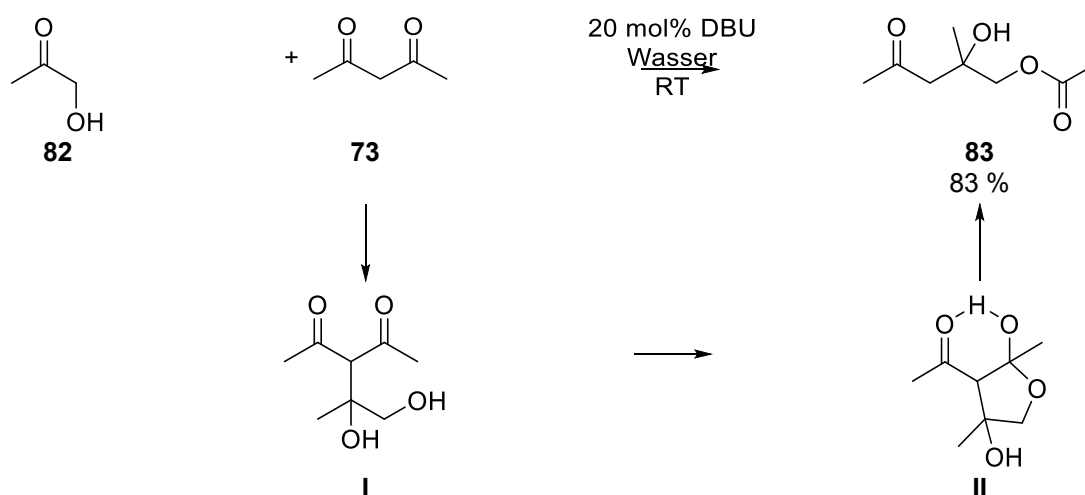


Schema 23: Organokatalysierte C-C-Bindungsknüpfung von ungeschützten Kohlenhydraten mit Aceton (**28**).

6. Kaskadenreaktionen von Kohlenhydraten mit Carbonyl und Dicarbonylverbindungen

6.1. Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Ketosen

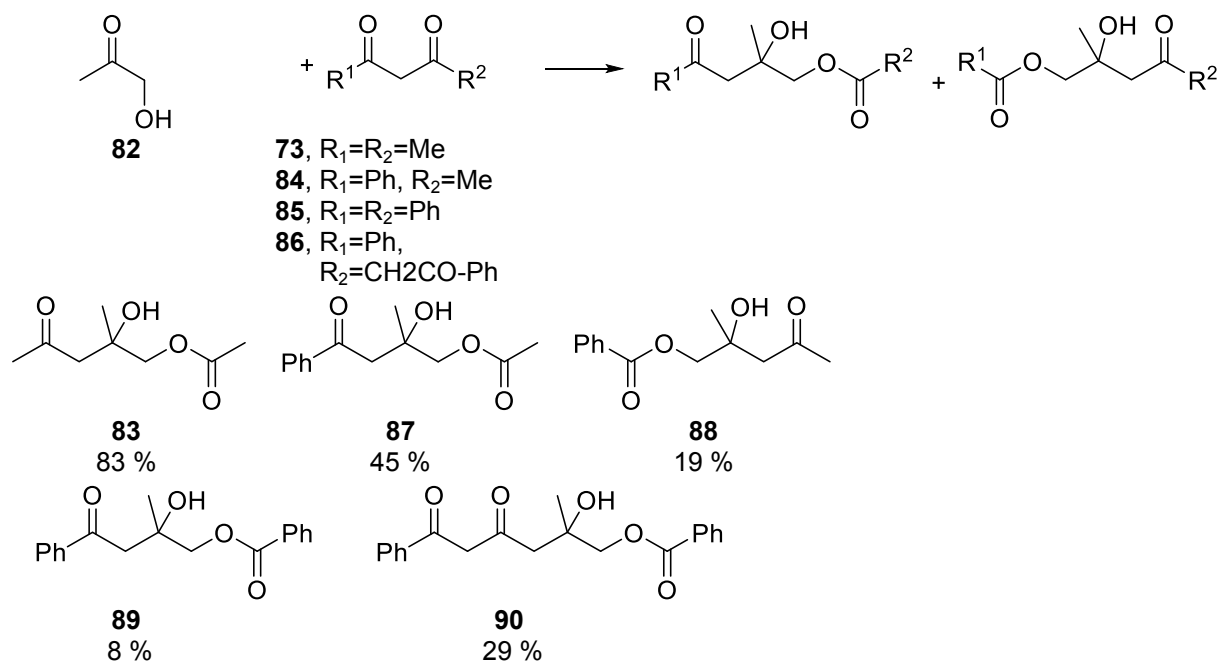
Anfängliche Reaktionen von Acetylaceton (**73**) mit Aceton (**28**) oder anderen Methylketonen in der Anwesenheit von Aminen schlugen fehl. Es konnte keine Reaktion beobachtet werden. Ein quantitativer Umsatz zu einem einzelnen Produkt wurde erst beobachtet, wenn Hydroxyaceton (**82**) anstelle von Aceton (**28**) verwendet wurde (**Schema 24**: **83**, 83 %). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hydroxygruppe einen stark unterstützenden Effekt in der Aktivierung der Carbonylgruppe hat. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in 96 h durchgeführt und durch tertiäre Amine katalysiert. Nach einer intensiven Optimierung stellte sich Wasser als das beste Lösungsmittel heraus. Der optimale Katalysator ist DBU **47** (20 mol%).



Schema 24: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Acetylaceton (**73**) und Hydroxyaceton (**82**).

Das Acetat **83** ist ein Produkt einer aminkatalysierten intramolekularen Kaskadenreaktion. Einer anfänglichen Knoevenageladdition **I** folgt die Bildung eines zyklischen Halbketals **II**. Eine darauffolgende intramolekulare retroaldolartige Reaktion generiert das Acetat **83** mit hohen Ausbeuten. Dieser Mechanismus wird durch einige ähnliche Beobachtungen in der Literatur unterstützt und es kann vermutet werden, dass derselbe Mechanismus zum von Wang *et al.* beschriebenen Produkt führt (**Schema 21**).^{15c, 44b, 45r, 48} Erste orientierende Versuche zeigten die Anwendung von 1,3-Dicarbonylverbindungen **84-86** in diesen Reaktionen. Hierfür wurde Hydroxyaceton (**82**) mit verschiedenen

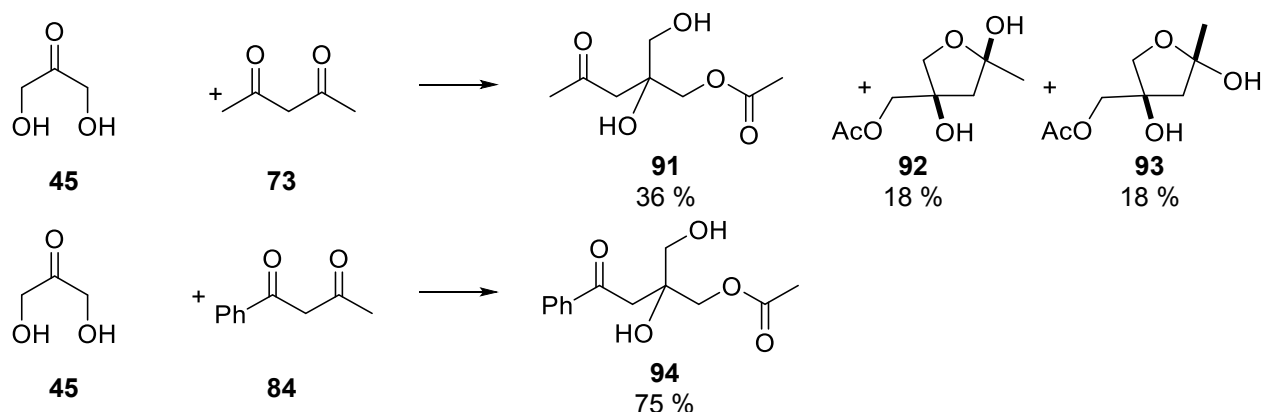
1,3-Dicarbonylverbindungen **84-86** umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Schema 25 zusammengefasst.⁴⁹



Schema 25: Aminkatalysierte Reaktionen von Hydroxyacetone (**82**) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen.

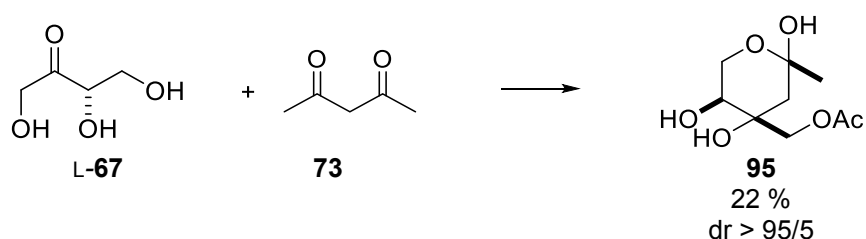
Die Ausbeuten der Produkte hängen hauptsächlich vom sterischen Anspruch der Substituenten R₁ und R₂ ab. Hohe Ausbeuten wurden bei Verwendung von Acetylacetone (**73**) beobachtet, während bei Einsatz von Dibenzoylmethan (**85**) das Benzoat **89** in niedrigen Ausbeuten (8%) isoliert wurde. Reaktionen von Hydroxyacetone (**82**) mit Diphenylpentantrion (**86**) bildeten das erwartete Benzoat **90** in moderaten Ausbeuten (29%). Wenn unsymmetrisches Benzoylacetone (**84**) reagierte wurde ein Gemisch aus dem Acetat **87** und dem Benzoat **88** in Gesamtausbeuten von 64 % erhalten.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend, wurden die Anwendbarkeit und der Umfang von Hydroxyketonen getestet. Reaktion von Dihydroxyacetone (**45**) mit Acetylacetone (**73**) oder Benzoylacetone (**84**) führte zu den korrespondierenden Acetaten **91-93** und **94** in 72 % bzw 75 % Gesamtausbeute. Das entsprechende Benzoat konnte nur in kleinen Anteilen (< 5 %) detektiert werden. Eine Besonderheit des Produktes ist die mögliche Cyclisierung durch die zweite Hydroxygruppe. Über NMR-Spektroskopie konnte nur ein Gemisch aus der azyklischen Form und den beiden zyklischen Produkten (**92/93**) im Verhältnis 2:1:1 gefunden werden (**Schema 26**).



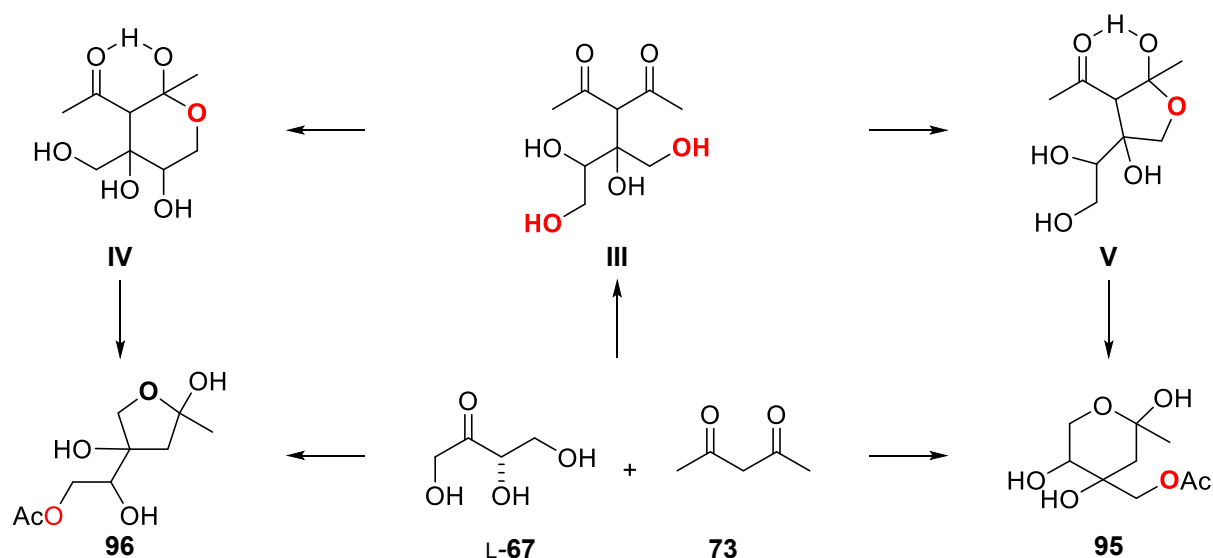
Schema 26: Aminkatalysierte Reaktion von Dihydroxyacetone (**45**) mit Acetylacetone (**73**) und Benzoylacetone (**84**).

Um weitere Informationen über diese Transformationen zu erhalten, wurde L-Erythrulose (**67**) mit Acetylacetone (**73**) umgesetzt. Auch hier konnte ein sauberes Produkt erhalten werden. Die entsprechende kettenverlängerte Ketose **95** wurde als einzelnes Stereoisomer mit 22 % Ausbeute erhalten (**Schema 27**).



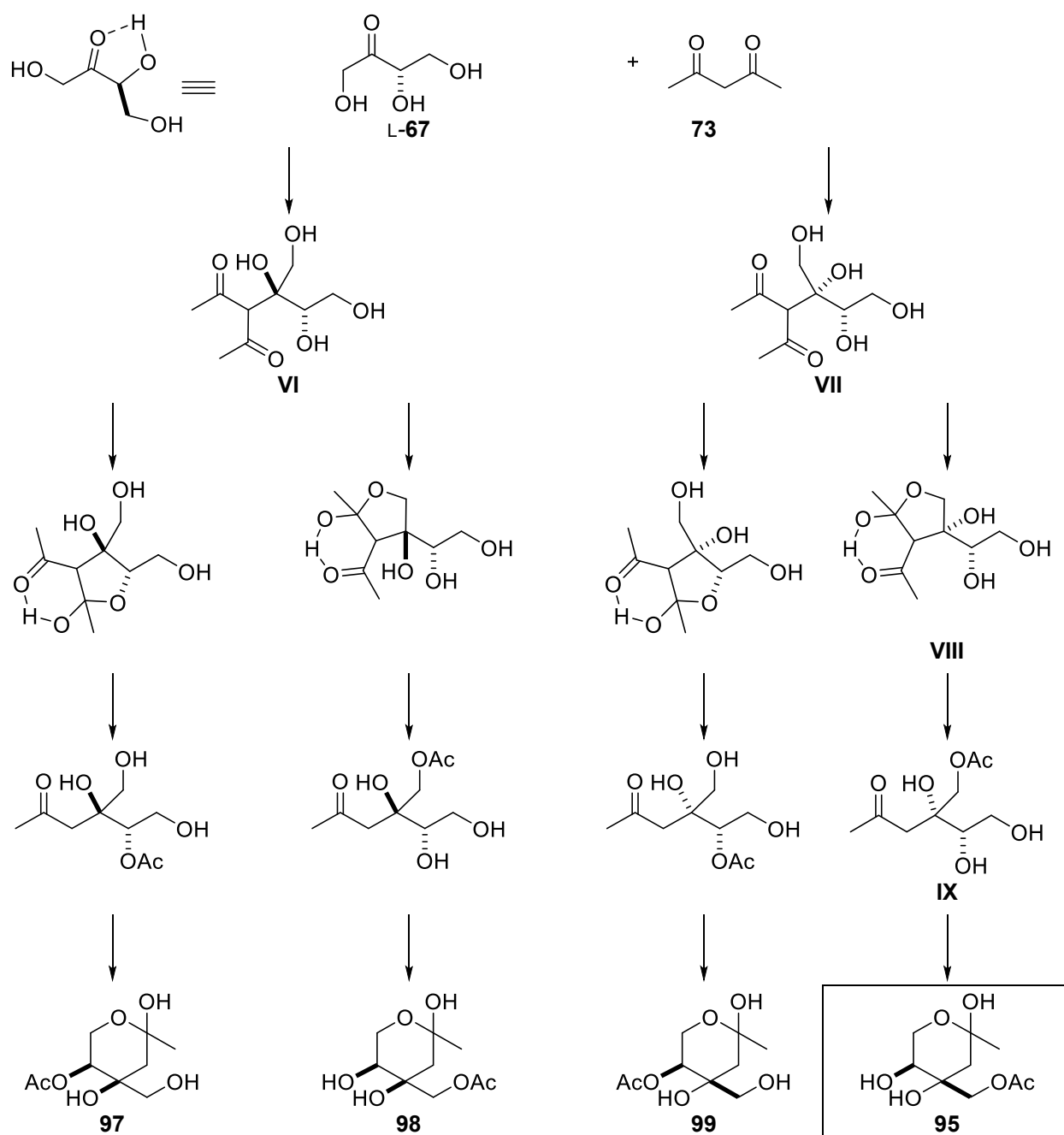
Schema 27: Kettenverlängerung von L-Erythrulose (**67**).

Die extrem hohe Chemo- sowie Stereoselektivität in dieser Reaktion basiert auf einer selektiven Kaskade an Reaktionen. Die Chemo- und Stereoselektivität kann durch die folgenden Möglichkeiten in Schema 28 erklärt werden. Die zwei primären Alkohole des Intermediates **III**, das durch Knoevenagel Addition gebildet wurde, können durch Zyklisierung die Hemiketale **IV/V** bilden. Retroaldol Reaktionen können das nicht beobachtete Furan **96** bzw. das hier erhaltene Pyran **95** ergeben (**Schema 28**). Diese Überlegungen können durch die ausbleibende Reaktion von Acetylacetone mit β -Hydroxybutanon unterstützt werden.



Schema 28: Chemoselektivität der Kaskadenreaktion von Erythrulose (L-67) mit Acetylaceton (73).

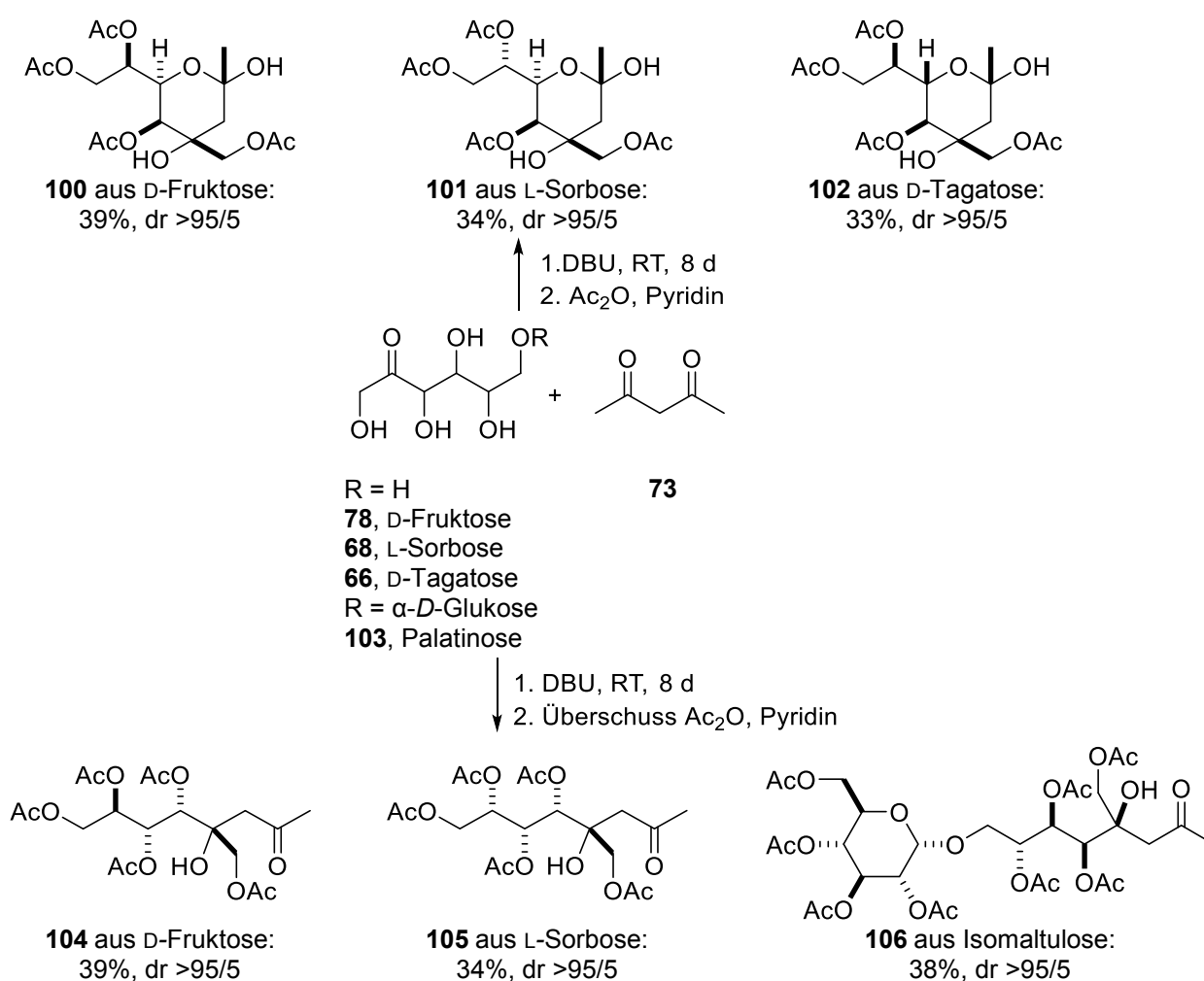
Die endgültige Konfiguration des Produktes wird durch die Konfiguration von L-Erythrulose (67) vorherbestimmt. Durch Ausschluss des Intermediates IV aus Schema 28 können durch die Knoevenagel Addition zwei verschiedene Konfigurationen entstehen (Interne *anti*- bzw. interne *syn*-Konfiguration des tertiären Alkohols VI/VII). Es kann angenommen werden, dass die Wasserstoffbrücke der S-konfigurierten Hydroxygruppe der L-Erythrulose (67) das Acetylaceton (73) zu einem *Si*-Seiten Angriff zwingt. Als Ergebnis dieses Angriffs wird die interne *syn*-konfigurierte Struktur VII erhalten und die *anti*-konfigurierte Struktur VI ausgeschlossen. Die bevorzugte Bildung des Halbketals mit der primären Hydroxygruppe ergibt das Intermediat VIII. Anschließende retroaldol Reaktion bildet das primäre Acetat IX und selektive Zyklisierung das Produkt 95, welches als Einziges von den vier möglichen Strukturen 95-99 in dieser Reaktion beobachtet wurde (Schema 29).



Schema 29: Stereochemischer Weg der Kaskadenreaktion von L-Erythrulose (**67**) und Acetylacetone (**73**).

Um die Nützlichkeit dieses einfachen Protokolls zu demonstrieren, wurden ungeschützte Ketosen **66/68/78** mit Acetylacetone (**73**) umgesetzt. Längere Reaktionszeiten (bis zu 8 Tage) und äquimolare Mengen DBU **47** waren notwendig um optimale Ausbeuten in diesen Reaktionen zu erzielen. Die Acetate **100-102** und **104-106** konnten wieder mit hohen Stereoselektivitäten erhalten werden (**Schema 30**). In allen Fällen konnte nur ein Stereoisomer beobachtet werden. Für eine bessere Isolierung sowie Strukturaufklärung wurden die Produkte in die entsprechenden Acetate überführt. Wenn ein Überschuss an

Acetanhydrid und Pyridin (3 Äquivalente pro Hydroxygruppe) zugegeben wurde, konnten die azyklischen Formen der kettenverlängerten Kohlenhydrate **104/105** erhalten werden. Interessanterweise war die azyklische Struktur der peracetylierten kettenverlängerten D-Tagatose **102** mit dieser Methode nicht erhältlich. Disaccharide konnten auch erfolgreich für diese Transformation verwendet werden. Reaktionen von Acetylaceton (**73**) mit Isomaltulose (Palatinose **103**) ermöglichen den Zugriff auf das kettenverlängerte Methylketon **106**. Wenn Lactulose oder Maltulose eingesetzt wurden, konnte keine Reaktion beobachtet werden. Diese 1,4-verbundenen Disaccharide können nicht die endgültige pyranoid Hemiketal Struktur bilden. Deswegen unterstützen diese Ergebnisse den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus in Schema 28.



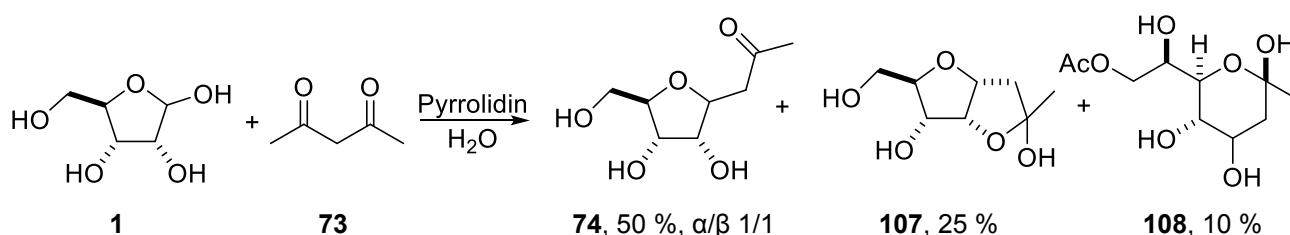
Schema 30: Aminkatalysierte Kettenverlängerung von Ketosen **66/68/78/103** mit Acetylaceton (**73**).

Zusammenfassend wurde hier eine aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Ketosen mit 1,3-Dicarbonylverbindungen beschrieben. Dieses einfache Protokoll erlaubt einen Zugriff auf kettenverlängerte Ketosen. Hohe Stereoselektivitäten konnten hierbei beobachtet werden.

Nur ein Stereoisomer wurde in diesen Transformationen beobachtet. Diese aminkatalysierten Transformationen sind neu und wurden bisher noch nicht in der Literatur beschrieben.

6.2. Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aldosen

Die Ergebnisse aus den Untersuchungen mit Ketosen sollten nun auch auf Aldosen angewandt werden. Erste Untersuchungen von Reaktionen von ungeschützten Aldosen mit Acetylaceton (**73**) unter den Reaktionsbedingungen der Ketosereihe schlugen fehl. Nach Optimierung und Verwendung von Pyrrolidin als Katalysator konnte ein Umsatz mit D-Ribose (**1**) festgestellt werden. Unter diesen Bedingungen wurde ein untrennbares Gemisch der α - und β -konfigurierten C-Glykoside **74**, dem Halbketal **107** und kleine Mengen eines kettenverlängerten Kohlenhydrates **108** erhalten (**Schema 31**).



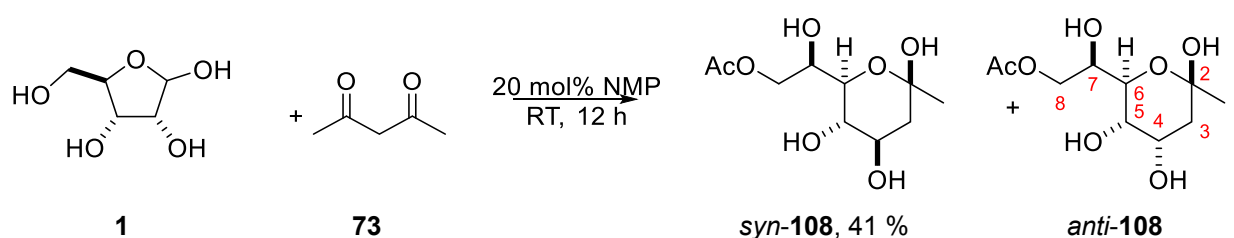
Schema 31: Pyrrolidin-katalysierte Reaktion von D-Ribose (**1**) mit Acetylaceton (**73**).

Weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab N-Methylpiperidin (NMP) als den besten Katalysator um die Dehydratisierung zu unterdrücken, die die Grundlage für die intramolekulare Oxa-Michael darstellt um das C-Glykosid **74** zu erzeugen (siehe **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Reaktionsoptimierung von D-Ribose (**1**) mit Acetylaceton (**73**). ^aAusbeute von **108**

Lösungsmittel	Base	Ausbeute ^a
MeOH	Pyrrolidine (20 %)	- %
DMSO	Pyrrolidine (20 %)	- %
DMF	Pyrrolidine (20 %)	- %
H ₂ O	Pyrrolidine (20 %)	10 %
H ₂ O	Diisopropylethylenediamine (20 %)	40 %
H ₂ O	Cinchonidine (20 %)	- %
H ₂ O	DBU (20 %)	- %
H ₂ O	Morpholine (20 %)	- %
H ₂ O	Piperidine (20 %)	18 %
H ₂ O	N-Methylpiperidine (20 %)	62 %
H ₂ O	N-Methylpiperidine (40 %)	46 %
H ₂ O	N-Methylpiperidine (10 %)	55 %
MeOH	N-Methylpiperidine (20 %)	- %

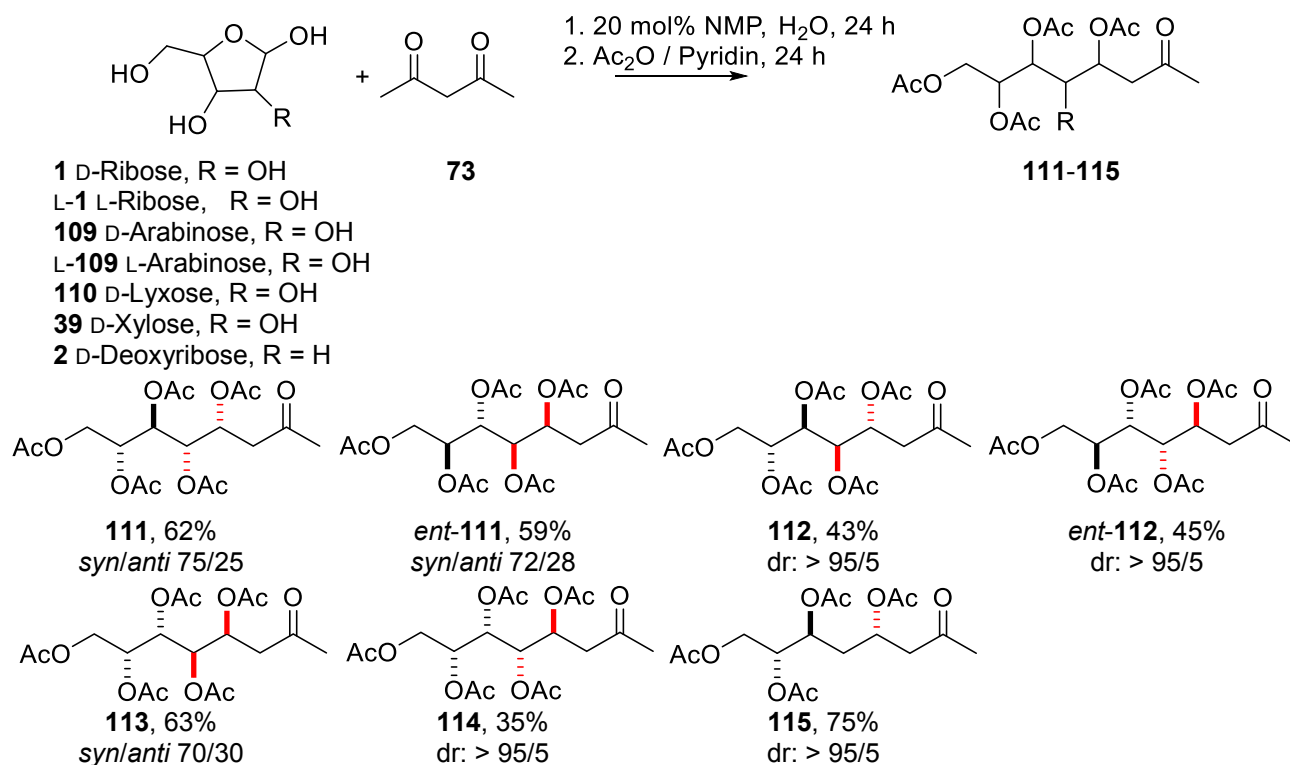
Nur noch ~10 % des C-Glykosides wurden als Nebenprodukt identifiziert, wenn 20 mol% NMP als Katalysator eingesetzt wurden. Die *syn*- und *anti*-konfigurierten Halbketale **108** wurden nach 12 h Reaktion bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten erhalten (**Schema 32**). Eine Knoevenagel/Ketalisierungs/Retro-Aldol-Kaskade kann als Reaktionsmechanismus angenommen werden (**Schema 35**). Wichtig zu bemerken ist hier der Unterschied zwischen dem Mechanismus der von Voigt *et al.* beschriebenen Reaktion mit Acetylessigsäuremethylester. Durch eine Halbketalbildung und einer darauf folgenden Retro-Aldol-Reaktion wird die C-C-Bindung in 3-Position gebrochen. Damit kann ein ähnlicher Mechanismus wie in der Ketosereihe angenommen werden. Als Unterschied wurde der C2-Baustein nicht in der C5'-Position erhalten, sondern in C8-Position als Acetoxy-Gruppe detektiert.



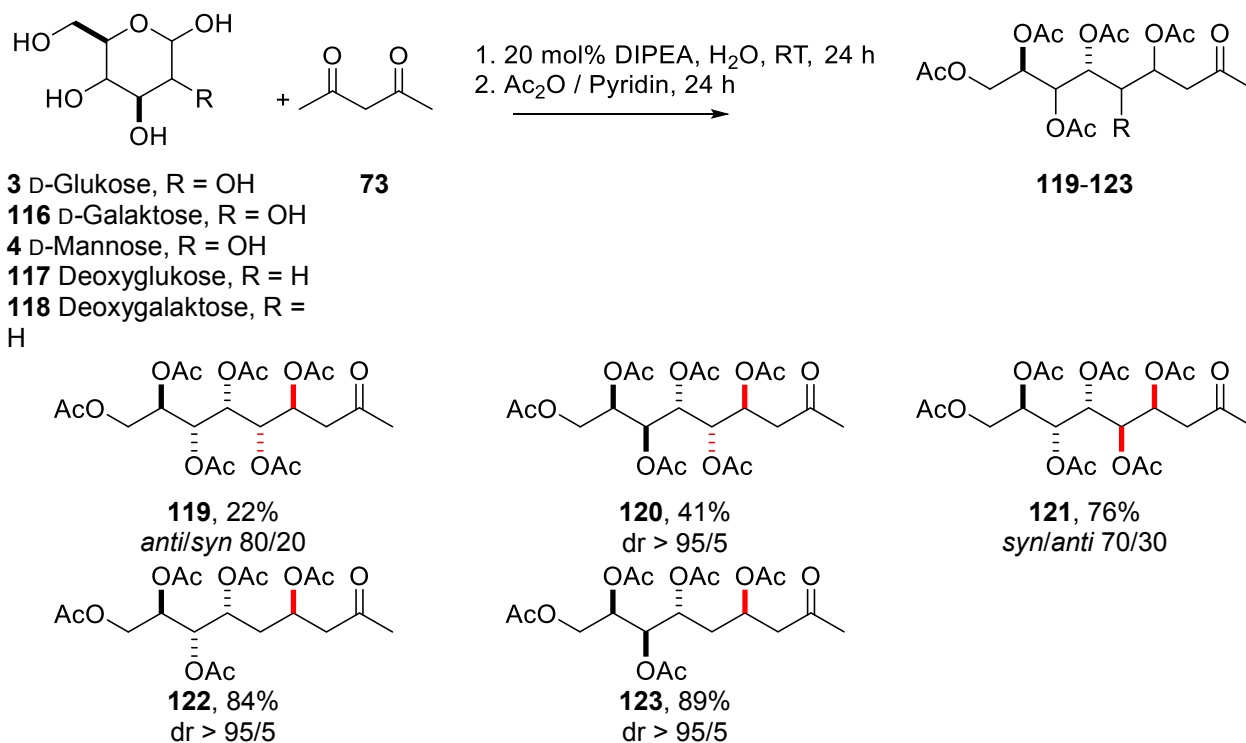
Schema 32: Kettenverlängerung von D-Ribose (**1**) mit Acetylaceton (**73**).

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden verschiedene ungeschützte Aldopentosen mit Acetylaceton (**73**) umgesetzt. Strukturaufklärung und Isolierung wurden auf der Stufe der entsprechenden Pentaacetate durchgeführte. Die acetylierten Methylketone **111-115** wurden mit hohen bis ausgezeichneten Stereoselektivitäten und Ausbeuten erhalten. Die Ergebnisse dieser Reihe sind in Schema 33 dargestellt.⁵⁰

Basierend auf den Ergebnissen konnte diese Kaskadenreaktion auf Aldohehexosen ausgeweitet werden. Nach weiterer Optimierung konnten durch Einsatz von Diisopropylethylamin (DIPEA) die Ausbeuten gegenüber NMP in dieser Reihe gesteigert werden (**Schema 34**).

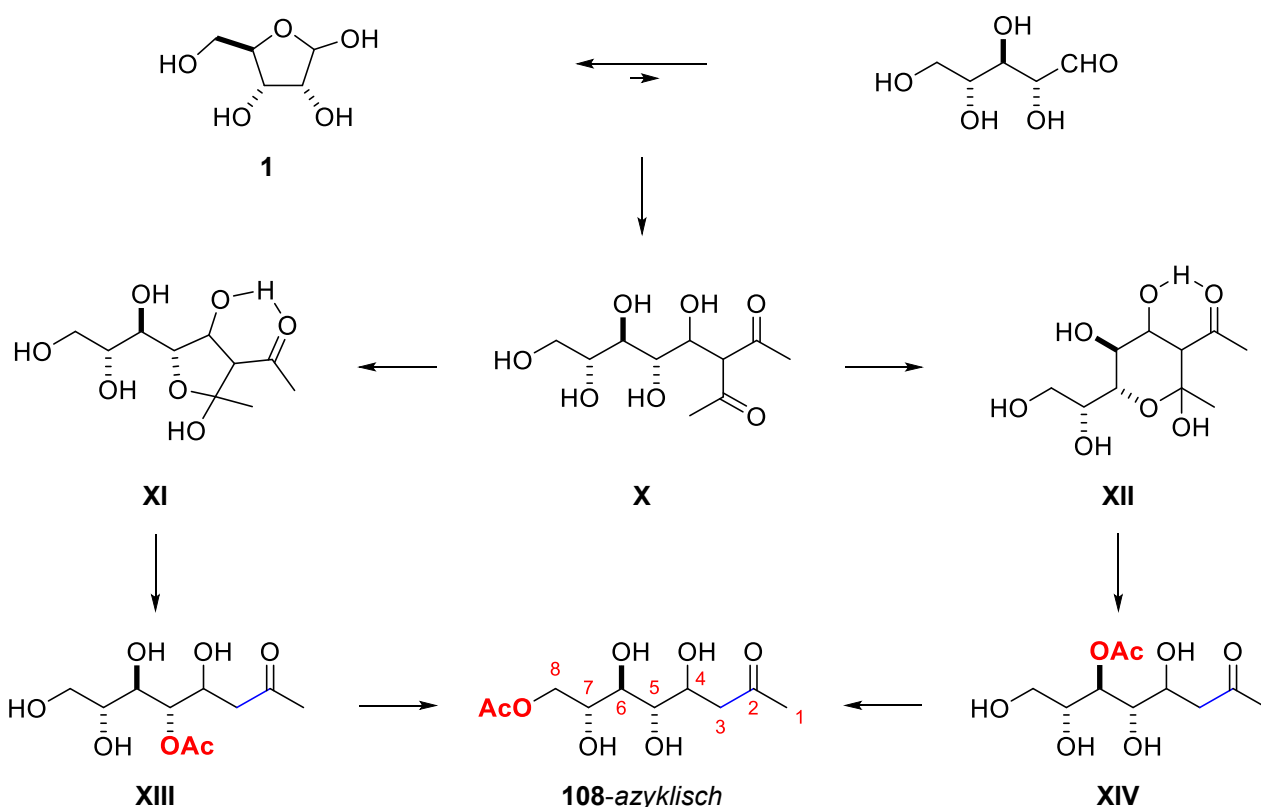


Schema 33: Aminkatalysierte Reaktionen von Aldopentosen mit Acetylaceton (**73**).



Schema 34: Aminkatalysierte Reaktionen von Aldohexosen mit Acetylaceton (**73**).

Der folgende Mechanismus wird vorgeschlagen (**Schema 35**). Eine Knoevenagel-Addition von Acetylaceton (**73**) an Ribose (**1**) erzeugt die intermedielle Struktur **X**. Durch die darauf folgende Bildung der Hemiketale **XI** und **XII** entstehen die C5- und C6-substituierten Acetate **XIII** und **XIV** durch eine Retro-Aldol Reaktion. Eine gleichzeitig auftretende Acyl-Migration lässt die Acetyl-Gruppe in die C8-Position wandern.⁵¹ Um das Problem der Isolierung und Charakterisierung der Produkte zu lösen (Bildung von Halbketalen/azyklischen Formen, sowie Identifizierung der Acetate an verschiedenen Positionen), wurden diese Reaktionsmischungen acetyliert und als die vollacetylierten Produkte identifiziert.



Schema 35: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

Die Acyl-Migration kann anhand der Reaktion von D-Arabinose (**109**) mit Acetylacetone (**73**) bewiesen werden (**Abbildung 2**). Kleine Mengen an Produkten mit Acetyl-Gruppen an sekundären Alkoholen wurden beobachtet. Als Beispiel: Das Signal bei 4.94 ppm (CH-Gruppe) koppelt im HMBC mit dem 170 ppm Kohlenstoffatom. In COSY-Experimenten koppelt dieses Proton mit einer CH₂-Gruppe (3.67 ppm/3.80 ppm) und einer CH-Gruppe (3.99 ppm). Die CH-Gruppe (3.99 ppm) koppelt in HMBC-Experimenten mit dem anomeren Kohlenstoff. Mit dieser Beweisführung kann die Acetyl-Gruppe in C7-Position bestätigt werden.

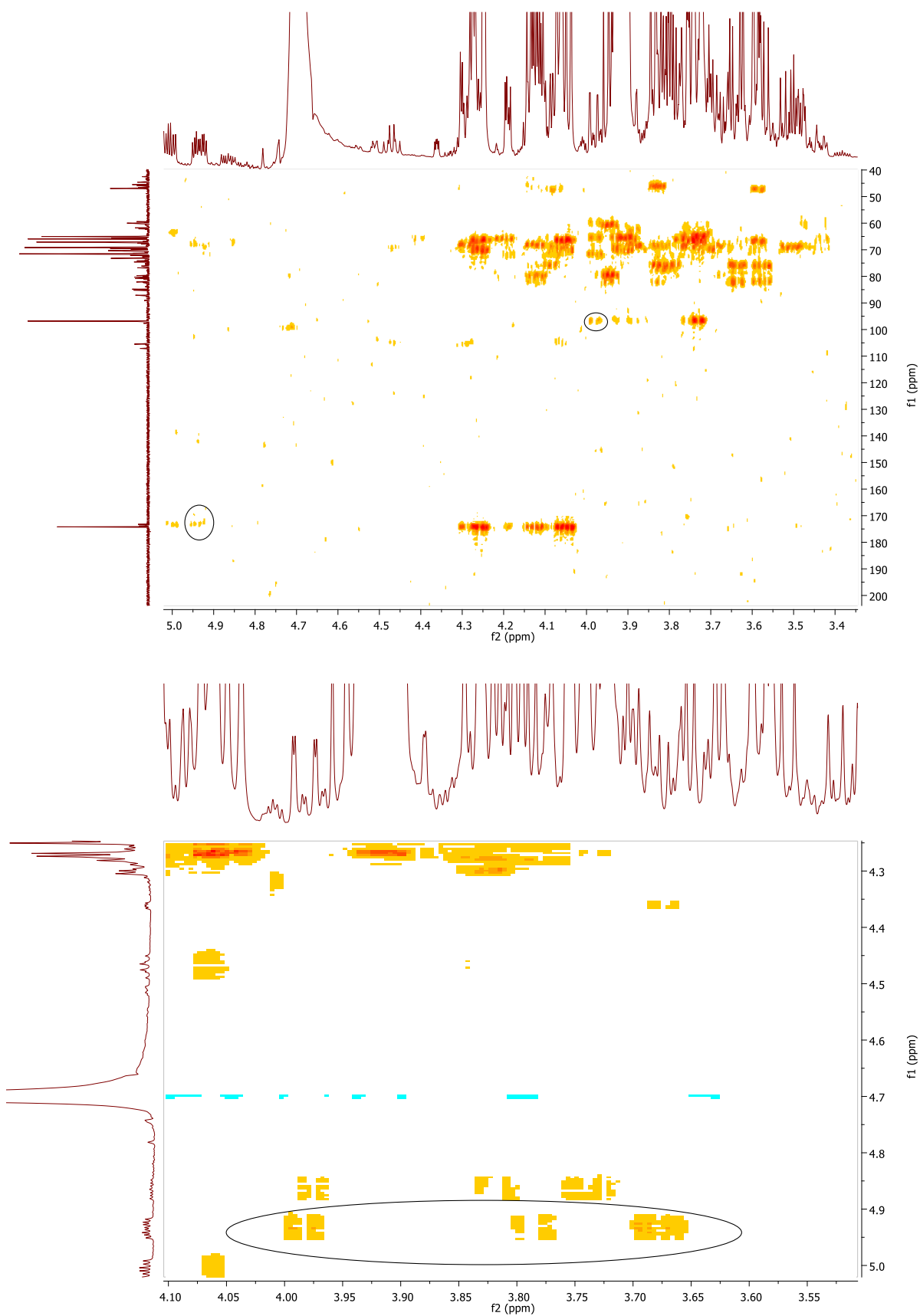


Abbildung 2: HMBC- und COSY-Spektren des Produktes der Reaktion von D-Arabinose (**109**) mit Acetylacetone (**73**).

Wie bereits in der Zielstellung erwähnt (S. 20) ist die Reaktion von D-Mannose (**4**) mit Acetylaceton (**73**) in wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung von Wang *et al.* beschrieben worden.^{44b} Vergleicht man dieses Produkt **75** mit unserem Produkt **121** bemerkt man einen Wechsel der Konfiguration an der C4-Position (vergleich **Abbildung 3** mit **Abbildung 4**).

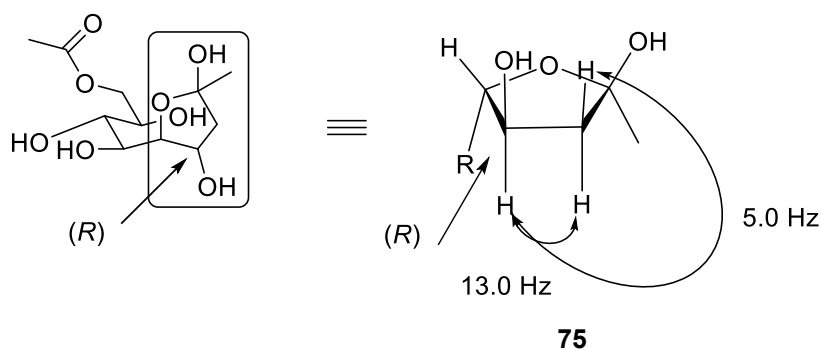


Abbildung 3: Struktur des von Wang *et al.* beschriebenen Mannose-Produktes **75**.

Der ehemalige anomere Kohlenstoff der D-Mannose (**4**) sollte nach dieser Struktur *R*-konfiguriert sein. Die spektralen Daten von Wang stimmen mit denen von mir gefundenen überein.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.40 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 4 H), 3.47 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.59 (s, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 175.26, 97.56, 71.23, 71.17, 70.02, 68.96, 68.41, 67.12, 42.48, 28.71, 21.01.

Die Konfiguration des ehemaligen anomeren Kohlenstoffes wurde in dieser Arbeit allerdings als *S*-konfiguriertes Produkt **124** durch verschiedene NMR-Experimente analysiert.

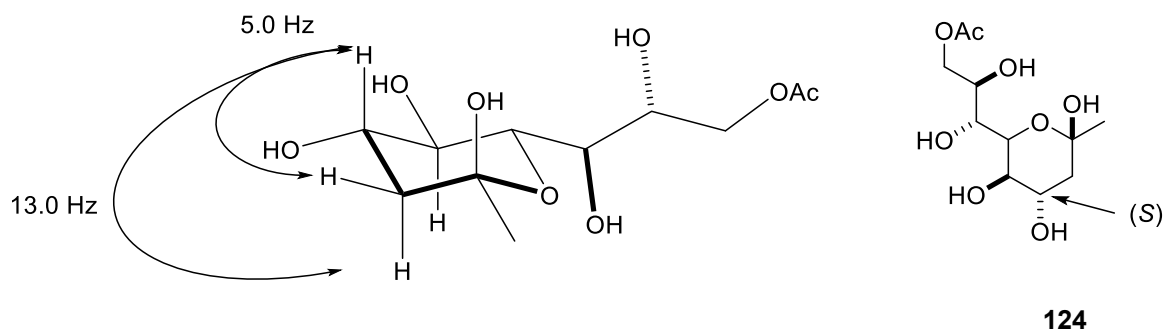


Abbildung 4: Alternative mögliche Struktur des Mannose-Produktes.

Dieser Widerspruch in den Ergebnissen wird im Folgenden geklärt. Die Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum können beide Strukturen erklären. Die Argumentation die für eine 6-Ring-Struktur spricht ist folgende:

Die Zuweisungen der Kopplungskonstanten sind in den Strukturen abgebildet. In Struktur **75** betragen die Diederwinkel der CH_2 -Gruppe mit dem Pseudoanomeren Kohlenstoff 0° und 100° . Daraus folgt, dass das Proton mit dem 0° -Winkel die höhere Kopplungskonstante aufweisen sollte. Dieses Proton befindet sich unterhalb der Furan-Ebene. Das C4-Proton nimmt auch eine axiale Stellung ein, sodass es oberhalb der Furan-Ebene liegt. Es sollte dementsprechend nicht möglich sein, dass beide in NOESY-Experimenten miteinander koppeln.

Im Gegensatz dazu zeigen in der pyranoiden Struktur **124** sowohl das CH_2 -Proton mit der höheren Kopplungskonstante, als auch das C4-Proton in dieselbe Richtung und sollten ein diskretes Signal in NOE-Experimenten ergeben.

Genau das konnte detektiert werden (**Abbildung 5**). Das Spektrum zeigt ein Gemisch aus der zyklischen und azyklischen Form des *syn-D-manno* Produktes **121**. Dieses Molekül wurde durch direkte Acetylierung des in Frage stehenden Moleküls erhalten.

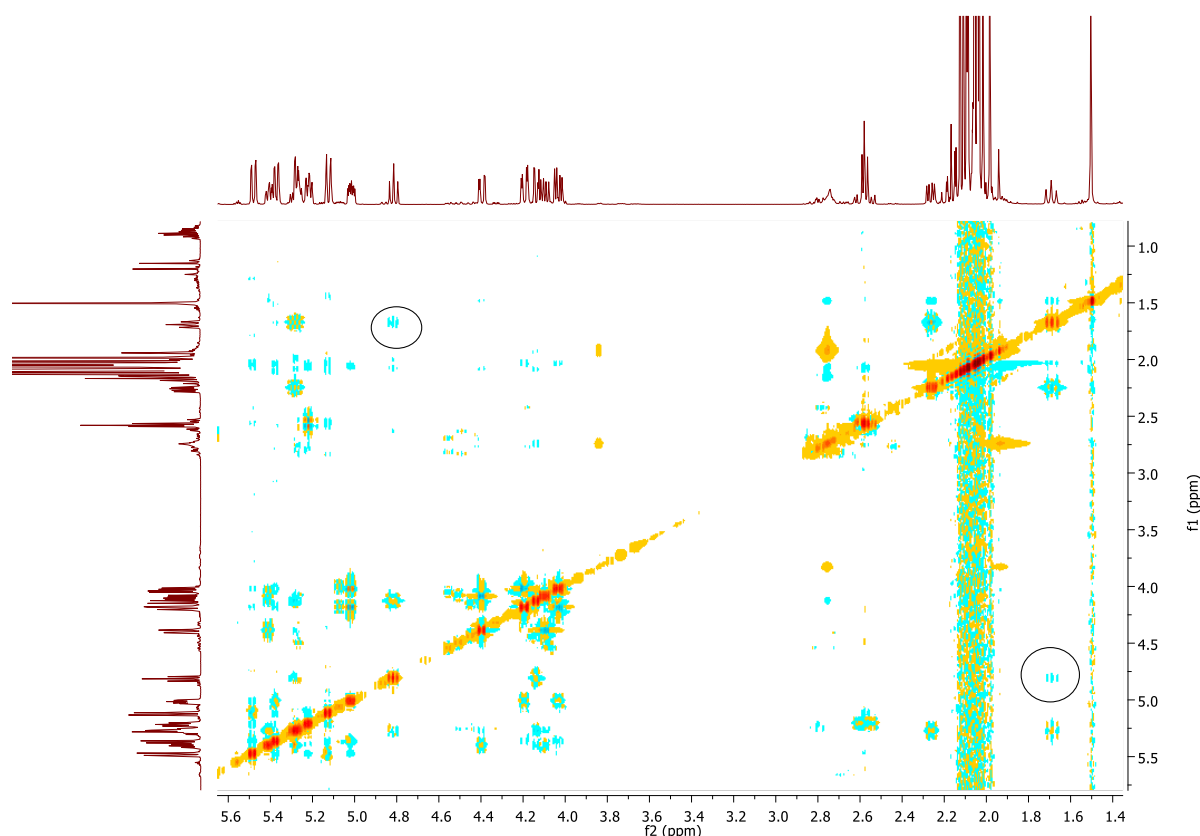


Abbildung 5: NOE-Spektrum des *syn-D-manno*-Produktes **121**.

Die NOE-Kopplung kann zwischen dem 1.67 ppm Proton mit der höheren Kopplungskonstante und dem Triplett bei 4.79 ppm gefunden werden. Dementsprechend wird

die Struktur **124** vorgeschlagen. Als weitere Beweise, da eine Mischung aus zwei Produkten oft schwer auseinanderzuhalten ist, sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 die HMBC und HSQC Spektren gezeigt.

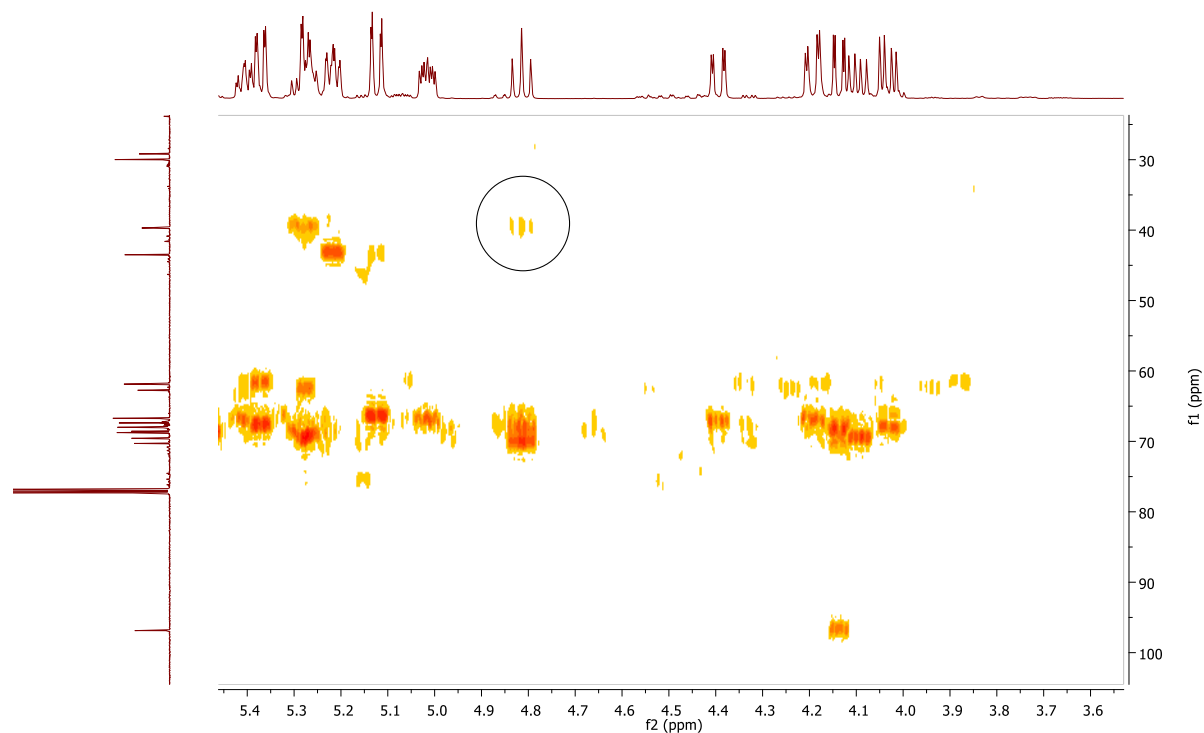


Abbildung 6: HMBC-Spektrum der *syn*-D-*manno*-Verbindung **121**.

Eine Kopplung zwischen 4.79 ppm (Proton) und 40.0 ppm (Kohlenstoff) kann beobachtet werden. In HSQC-Experimenten korrespondiert dieses Signal direkt mit dem 1.67 ppm Proton.

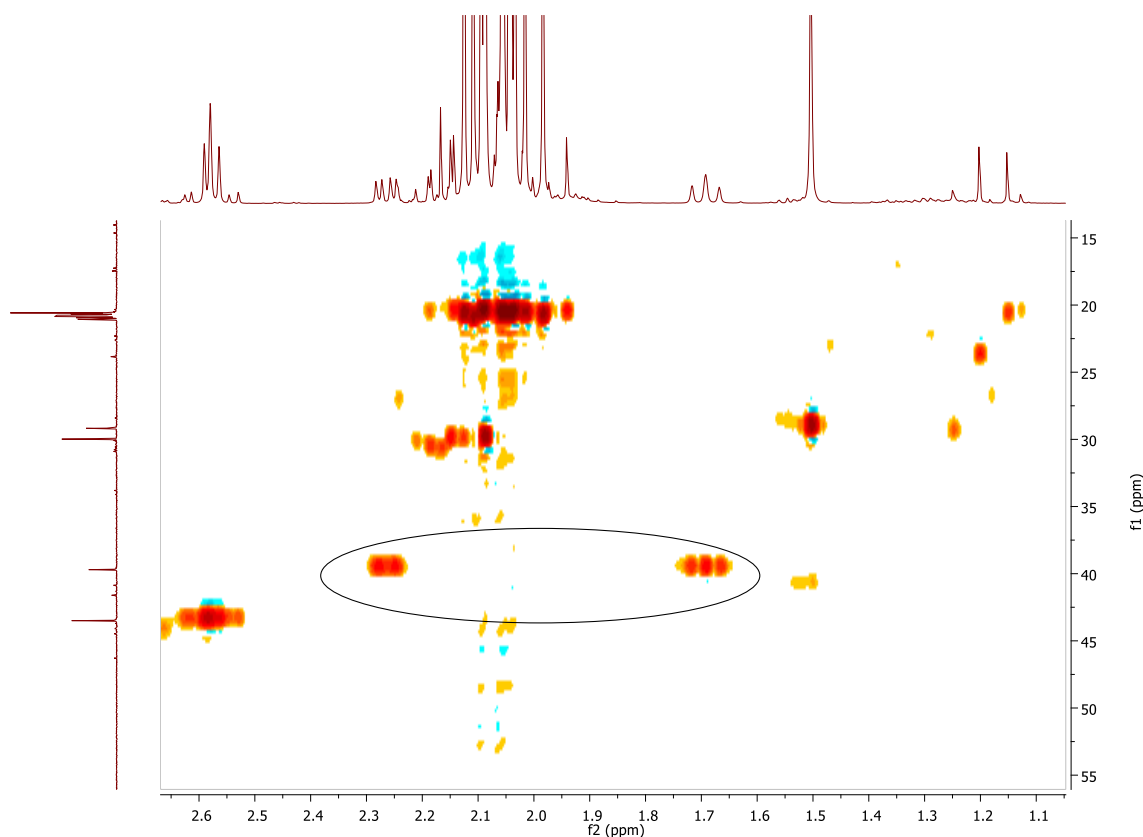
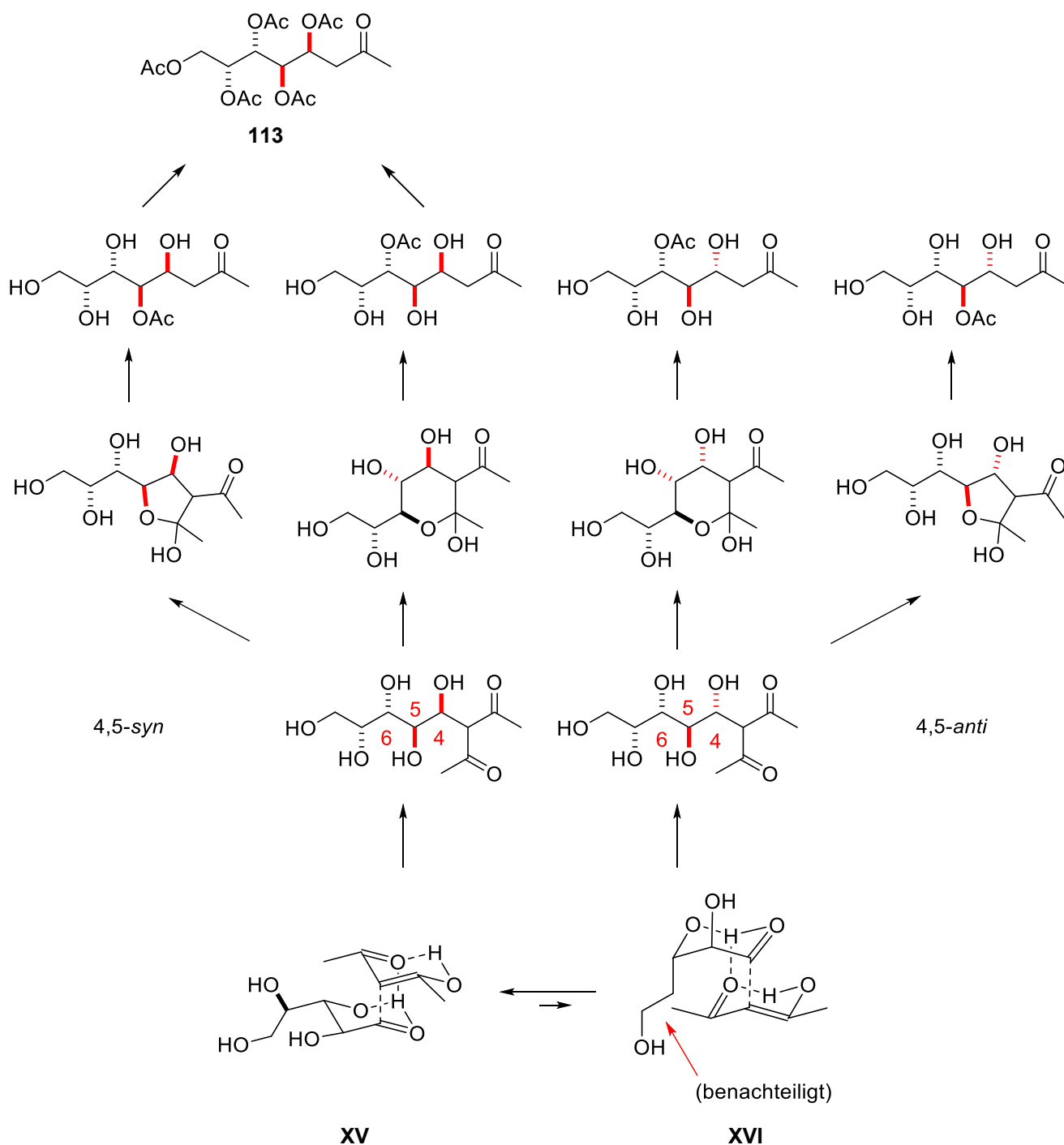


Abbildung 7: HSQC-Spektrum der *syn*-D-*manno*-Verbindung **121**.

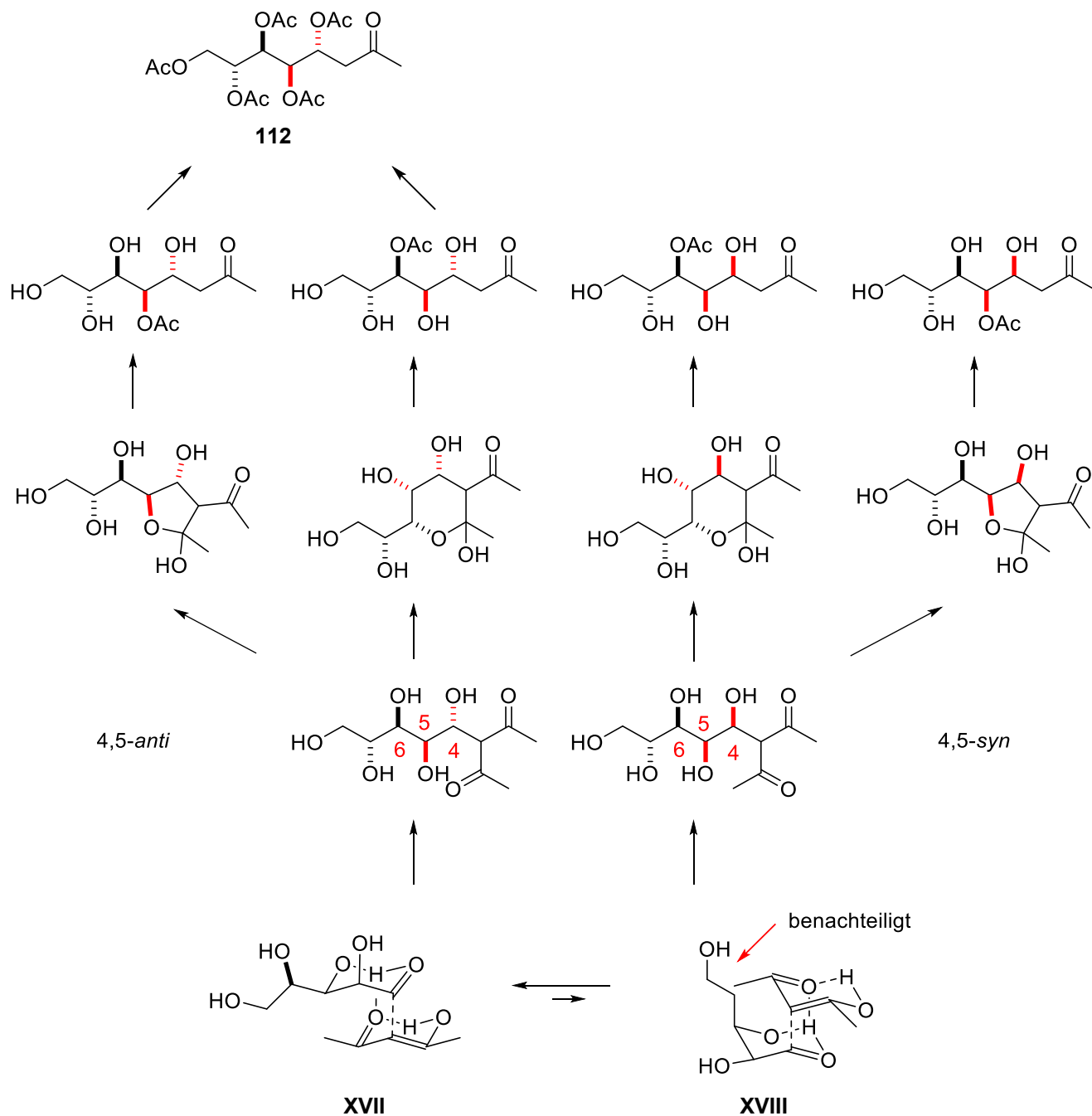
Konfigurativer Ablauf der Reaktion kann wie folgt erklärt werden (**Schema 36**). Die Knoevenagel-Addition von Acetylaceton (**73**) an die Aldosen diktiert die Konfiguration an der C4-Position, dem früheren anomeren Kohlenstoff des Kohlenhydrates. Es gibt zwei Aspekte die das konfigurative Ergebnis dieser Kaskade bestimmen. Diese werden einmal für D-Lyxose (**110**) und einmal für D-Arabinose (**109**) beschrieben. Auf der einen Seite bestimmt die Konfiguration der C6-Position (früheres C3 des Kohlenhydrates) über Wasserstoffbrückenbindungen die Konformation des Kohlenhydrates im Übergangszustand. Nach der klassischen Nomenklatur können die Übergangszustände **XV** und **XVI** als 3C_O - und $^3C^O$ -Konformation bezeichnet werden (**Schema 36**). Die Verhältnisse dieser Konformere hängen stark von der Konfiguration der C3- und C2-Hydroxylgruppen des Kohlenhydrates ab. Die 2,3-diaxiale Konfiguration der Lyxose (**110**) und sterische Wechselwirkung mit Acetylaceton (**73**) im Übergangszustand **XVI**, schiebt das Gleichgewicht in die stabilere Konformation **XV** (**Schema 36**). Der folgende bevorzugte *Si*-Seitenangriff während der C-C-Bindungsbildung mit Acetylaceton (**73**) ergibt die *S*-Konfiguration am C4 (das ehemalige anomere Kohlenstoff des Kohlenhydrates). Als Ergebnis dieses Mechanismus wurde das 4,5-*syn*/4,6-*anti*-konfigurierte Produkt **113** als das Hauptprodukt in der Reaktion mit Lyxose (**110**) gefunden.



Schema 36: Stereochemischer Verlauf der Kaskadenreaktion von D-Lyxose (**110**) mit Acetylaceton (**73**).^{18c, 52}

Ähnliche Überlegungen können für das stereochemische Ergebnis der Kaskadenreaktion von Arabinose (**109**) mit Acetylaceton (**73**) angestellt werden (**Schema 37**). Die $^3\text{C}_0$ -Konfiguration des Intermediates **XVIII** weist starke sterische Wechselwirkungen auf. Damit ist in diesem Fall das Konformer **XVIII**, welche das 4,5-*syn*-konfigurierte Produkt bildet, benachteiligt. Um diese Wechselwirkungen zu vermeiden wird das Konformer **XVII**

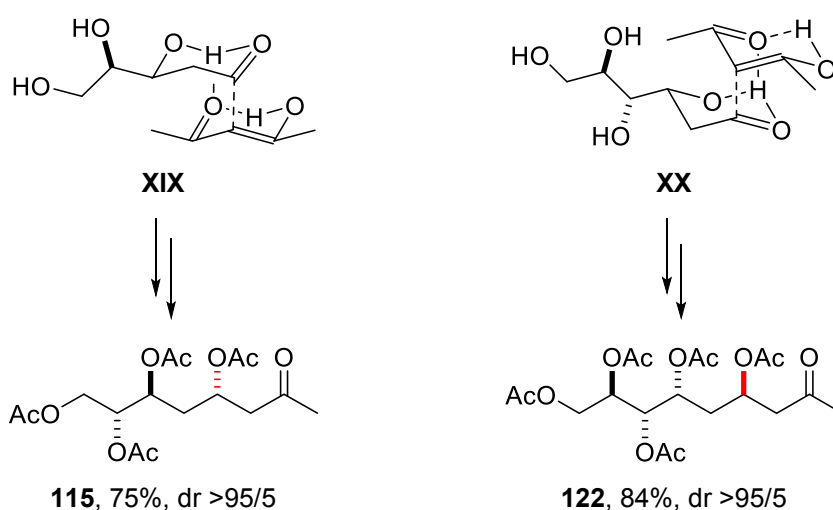
bevorzugt (${}_3C^O$ -Konformation). Der folgende *Re*-Seitenangriff erzeugt das *R*-konfigurierte Produkt **112** (4,5-*anti*, 4,6-*anti*). Das entsprechende *S*-konfigurierte Produkt wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.



Schema 37: Stereochemischer Verlauf der Kaskadenreaktion von D-Arabinose (**109**) mit Acetylaceton (**73**).

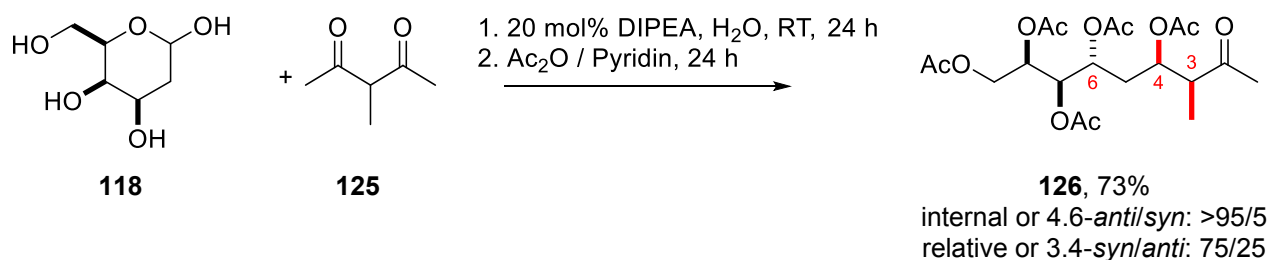
Die schwer zu lesenden stereochemischen Beobachtungen und Überlegungen führen zu folgender Faustregel. Unabhängig von der Konfiguration der eingesetzten Aldose kann eine extrem hohe 4,6-*anti* Selektivität in allen Verbindungen festgestellt werden.

Durch Einsatz der 2,3-*syn*-konfigurierten Aldosen wird eine extrem hohe 4,5-*anti* Selektivität beobachtet. Nur ein Diastereomer wird in den Reaktionen von Arabinose (**109**), Xylose (**39**) und Galactose (**116**) erhalten. Wenn 2,3-*anti*-konfigurierte Kohlenhydrate eingesetzt werden verringert sich die 4,5-*anti* Selektivität. Dementsprechend wurden nurnoch Verhältnisse von annäherungsweise 7/3 bei Einsatz von Ribose (**1**), Lyxose (**110**) und Mannose (**4**) beobachtet. Diese Regel wird durch die Ergebnisse der Reaktion mit 2-Deoxy-Kohlenhydraten unterstützt. Ohne Einfluss der C2-Hydroxylgruppe des Kohlenstoffes, kann ein ungehinderter Angriff an die Carbonylgruppe erfolgen. Nur die Konfiguration der C3-Hydroxylgruppe bestimmt die Richtung des Angriffes (Si-Angriff **XIX** für Deoxyribose (**2**) und Re-Angriff **XX** der Deoxyglukose (**117**)). Die entsprechenden 4,6-*anti*-konfigurierten Produkte **115**, **122** und **123** wurden als ein Stereoisomer und mit den höchsten Ausbeuten in diesen Reihen isoliert (**Schema 38**).



Schema 38: Stereochemischer Verlauf der Reaktionen von Acetylaceton (**73**) mit Deoxyribose (**2**) and Deoxyglukose (**117**).

Diese Kaskadenreaktion kann auf andere Substrate erweitert werden. Um das zu demonstrieren, wurde Methyl-2,4-pentandion (**125**) als Substrat mit Deoxygalaktose (**118**) umgesetzt. Hierdurch wird die Bildung eines Propionat-Aldoladduktes **126** ermöglicht. Eine ähnlich hohe Ausbeute und Diastereoselektivität wurden unter denselben Reaktionsbedingungen wie in der Reaktion mit Acetylaceton (**73**) erhalten (**Schema 39**). Während dieses Prozesses wird ein weiteres Stereozentrum erzeugt. Deswegen muss sowohl die Relative, als auch die interne Diastereoselektivität betrachtet werden.

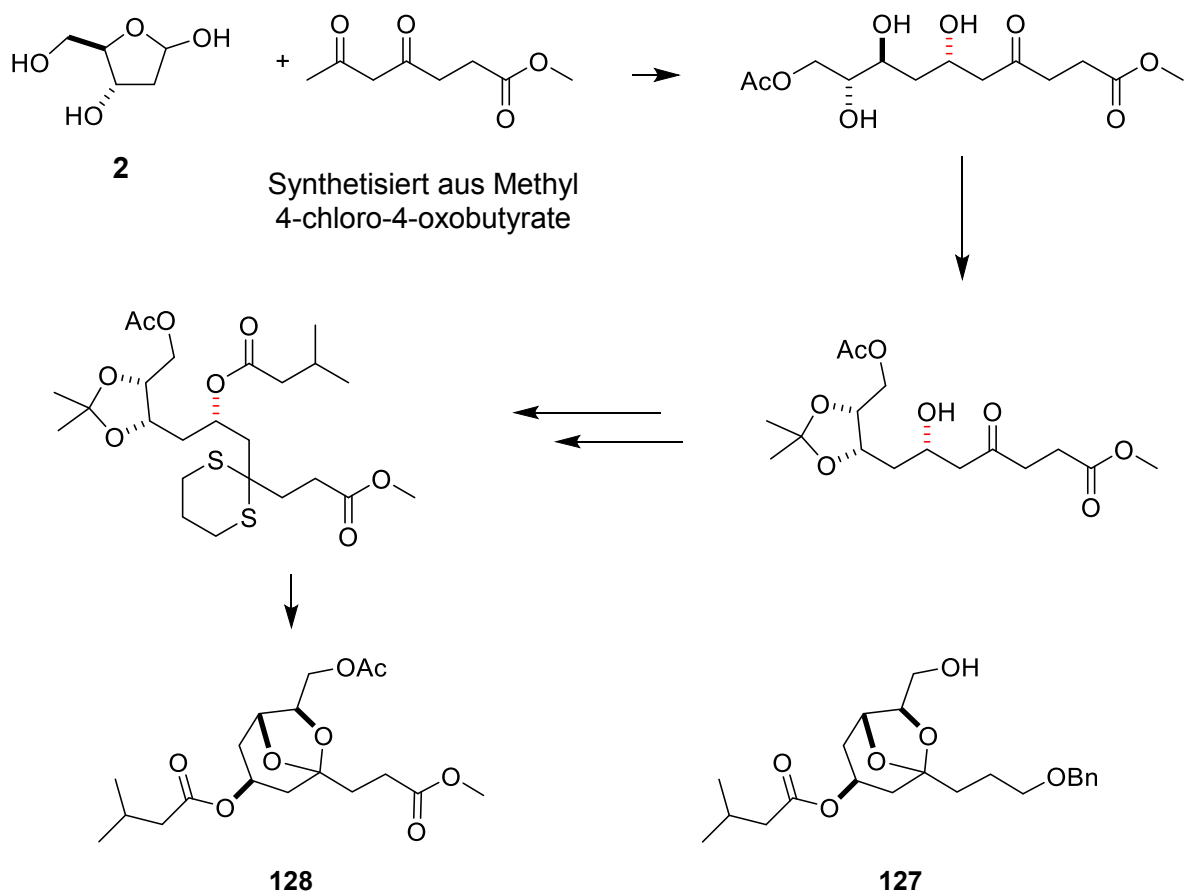


Schema 39: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Deoxygalaktose (**118**) mit Methylpentandione (**125**).

Ein Verhältnis von ungefähr 3/1 wurde für die relative 3,4-*syn* Selektivität beobachtet. Die extrem hohe interne 4,6-*anti* Selektivität wurde durch den Wechsel des Substrates nicht beeinflusst. Die 4,6-*anti* Konfiguration wurde sowohl in dem 3,4-*syn*-, als auch dem 3,4-*anti*-konfigurierten Keton **126** gefunden.

Diese neue Methode liefert einen einfach handhabbaren und schnellen Zugriff zu definiert konfigurierten Stereotetraden und Stereopentaden und beschreibt damit eine extreme Abkürzung zu existierenden synthetischen Methoden.^{20c, 53} Als Vergleich dieser Ergebnisse mit existierenden Methoden um benachbarte definiert konfigurierte Stereozentren zu erzeugen, bietet sich folgende Literatur an.⁵⁴ Die hier erhaltenen Produkte sind wertvolle chirale Bausteine für die Produktion von Naturstoffen.⁴⁷ Als Beispiel soll hierfür die Totalsynthese von 3,5,7-trisubstituiertem 6,8-Dioxabicyclo-[3.2.1]octan **127** dienen (Vergleich **Schema 40** mit **Schema 41**).^{47b} Die literaturbekannte Synthese von **127** umfasst eine zwölfstufige Synthese. Mithilfe der in Schema 41 dargestellten schematischen Reaktionsführung kann eine signifikante Verkürzung der Synthese erfolgen.



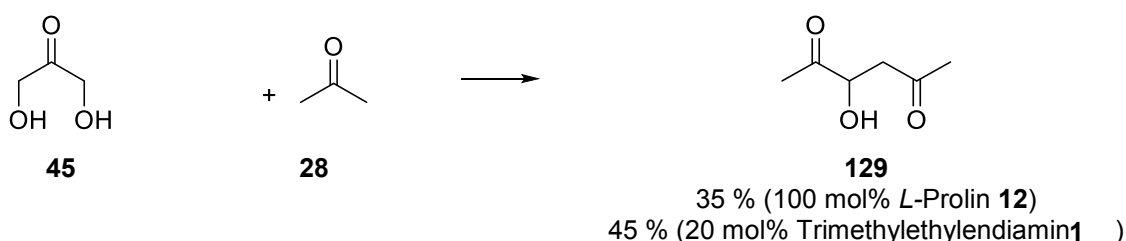


Schema 41: Synthese von trisubstituiertem 6,8-Dioxabicyclo-[3.2.1]octan **128**.^{47b}

Die hier gezeigte Syntheseroute halbiert die benötigten Reaktionsschritte. Das Endprodukt **128** unterscheidet sich nur marginal in den Seitenketten, was für die Totalsynthese allerdings unerheblich ist, da beide Reste im Naturstoff längere Alkylketten aufweisen. Die Konstruktion des Kohlenstoffgrundgerüsts benötigt nur zwei Schritte an Stelle von neun Stufen in der Literatur und die restlichen vier Reaktionen sind bereits in der Synthese von **127** beschrieben.^{47b}

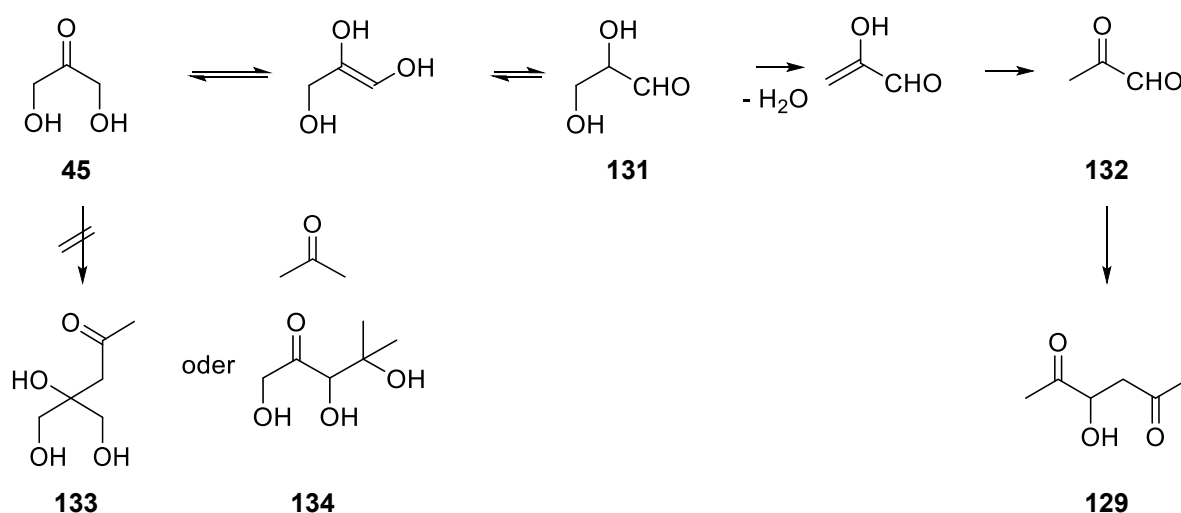
6.3. Aminkatalysierte Reaktion von Carbonylen mit DHA und Erythrulose

Nach diesen erfolgreichen Untersuchungen lag es nahe aminkatalysierte Aldoladditionen von Ketonen mit hydroxylierten Ketonen durchzuführen.⁵⁵ In anfänglichen Experimenten wurden Dihydroxyaceton (**45**) und Aceton (**28**) als Substrate nach der Synthesevorschrift mit Acetylaceton umgesetzt (Wasser, DBU **47**, RT). Eine Reaktion wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Nach ausführlicher Optimierung konnte durch Einsatz äquimolarer Mengen von *L*-Prolin (**12**) eine Reaktion ermöglicht werden. Das 1,3-Diketon **129** war das einzige erhaltene Produkt in 35 % Ausbeute. Weitere Untersuchungen gaben Hinweise auf die Erhöhung der Ausbeute durch den Einsatz von 20 mol% Trimethylethyldiamin (**130**) (**Schema 42**).



Schema 42: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Dihydroxyaceton (**45**) mit Aceton (**28**).

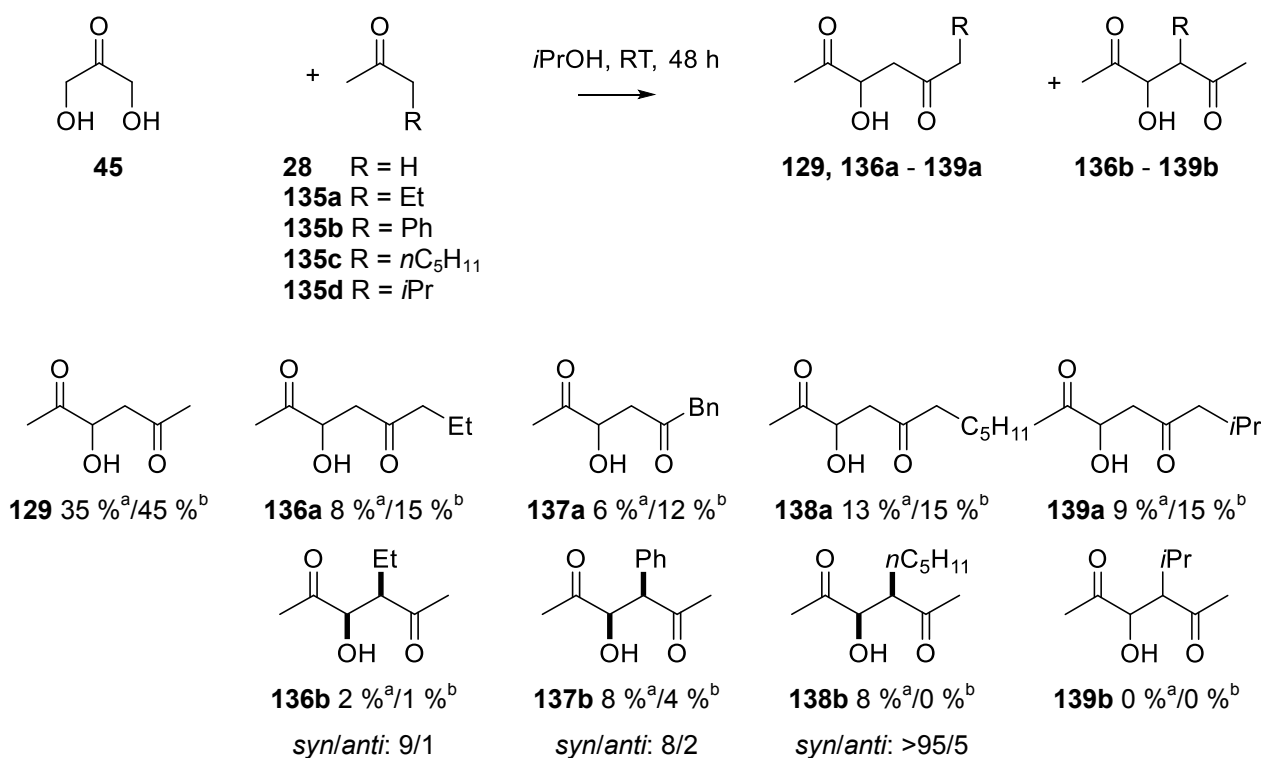
Die unerwartete Bildung des Diketons **129** kann durch eine de-Bruyn-van-Ekenstein Umlagerung⁵⁶/Dehydratisierungs/Aldol-Kaskade erklärt werden. Durch Reaktion von Dihydroxyaceton (**45**) mit *L*-Prolin (**12**) und DBU **47** kann die Bildung des Glyceraldehyds (**131**) durch die Ene-diol-Spezies angenommen werden. Nachfolgende Dehydratisierung ergibt das Enol von Pyruvaldehyd **132** (Methylglyoxal, **Schema 43**). Kreuzaldol Addukte **133** und **134** wurden nicht beobachtet. Um diese Überlegungen zu unterstützen, wurde Aceton (**28**) mit Methylglyoxal (**132**) unter denselben Bedingungen und Ausbeuten zum Diketon **129** umgesetzt.



Schema 43: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

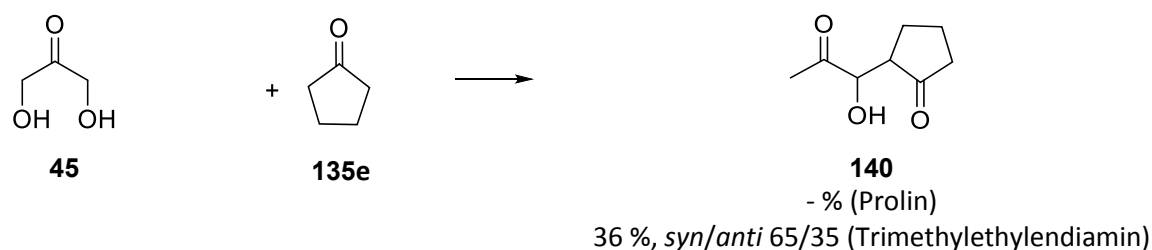
Die enzymatische Transformation von Dihydroxyaceton (**45**) zu Pyruvaldehyd (**132**) ist in der Literatur weit verbreitet⁵⁷ und wird als die "dark side of glycolysis" intensiv untersucht.⁵⁸ Weiterhin wurden chemische Transformationen von Dihydroxyaceton (**45**) zu Methylglyoxal (**132**) berichtet. Die extremen Bedingungen für diese chemisch-induzierten Tautomerisierungen sind allerdings nicht kompatibel mit den physiologischen Bedingungen einer organokatalysierten Transformation.⁵⁹ Hinweise für eine Amin- oder Aminosäurekatalyse der Reaktion von Dihydroxyaceton (**45**) zum Pyruvaldehyd (**132**) wurden bereits gegeben.⁶⁰ Allerdings ist eine organokatalysierte präparative Anwendung bisher nicht bekannt.

Um die allgemeine Anwendbarkeit dieser anfänglichen Ergebnisse zu zeigen, wurde eine Reihe von verschiedenen Methylketonen **28** und **135a-d** unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Die Größe der Substituenten R diktiert hierbei die Ausbeute und Regioselektivität der Aldol-Addition (Vergleiche Ergebnisse von **129** mit **139**, **Schema 44**).



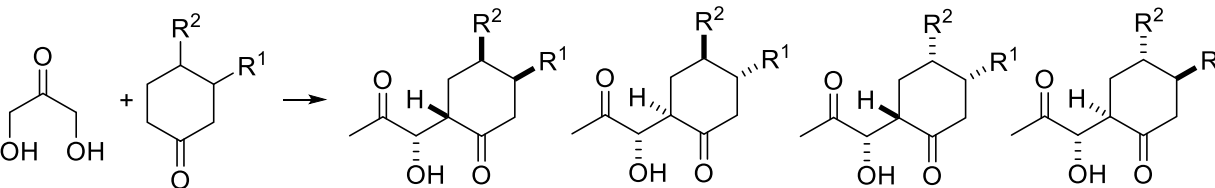
Schema 44: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Dihydroxyacetone (**45**) mit Methylketonen. Reaktionsbedingungen: ^a 100% L-Proline (**12**), ^b 20 mol% Trimethylethylendiamin (**130**).

In weiteren Experimenten wurden zyklische Ketone als Substrate in diesen Kaskadenreaktionen getestet. Zu Beginn wurde Cyclopentanone **135e** mit Dihydroxyacetone (**45**) unter den optimierten Bedingungen umgesetzt. Nachdem ein Ausbleiben der Reaktion mit L-Prolin (**12**) beobachtet wurde, konnte das Diketon **140** durch Einsatz von Trimethylethylendiamin (**130**) in 36 % Ausbeute als *syn*- und *anti*-konfiguriertes Diastereomergemisch erhalten werden (**Schema 45**).



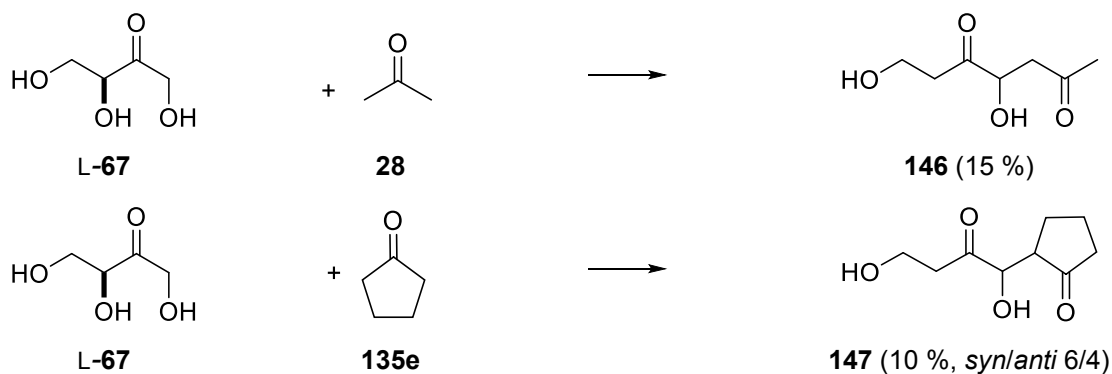
Schema 45: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Dihydroxyacetone (**45**) mit Cyclopentanone (**135e**).

In nächsten Experimenten wurde Cyclohexanon (**135f**) als Substrat in dieser Reaktion eingesetzt. Höhere Ausbeuten konnten erhalten werden, wenn an Stelle von Prolin (**12**) Trimethylethylendiamin (**130**) verwendet wurde (**Schema 46**). Durch die geeignete Wahl des Katalysators wurden verschiedene Stereoselektivitäten beobachtet. *Syn*-konfigurierte 1,4-Diketone **141a/c-145a/c** konnten durch Einsatz von *L*-Prolin (**12**), *anti*-konfigurierte 1,4-Diketone **141b/d-145b/d** hingegen mit dem Diamin **130** als Katalysator als Hauptprodukte erhalten werden. Eine Umkehr der *anti*-Selektivität vom *anti-b* zum *anti-d* Produkt wurde bereits von Najera *et al.* durch Einsatz eines BINAM-prolinamid-Katalysators von 4-Methylcyclohexanon **135h** mit Pyruvaldehyd (**132**) beschrieben. Die Ausbeuten konnten durch längere Reaktionszeiten nicht weiter gesteigert werden. Es wird vermutet, dass die konkurrierende Maillard-Reaktion und darauffolgende Reaktionen den Katalysator verbrauchen.

						
45	135f-j	syn-141a-145a		anti-141b-145b	syn-141c-145c	anti-141d-145d
Verbindung		<i>syn-a</i>	<i>anti-b</i>	<i>syn-c</i>	<i>anti-d</i>	Ausbeute [%]
141: R ¹ = R ² = H		33	66			30 ^a
		54	46			53 ^b
142: R ¹ = Me, R ² = H		17	-	55	28	8 ^a
		12	-	22	66	27 ^b
143: R ¹ = H, R ² = Me		14	27	42	18	17 ^a
		12	70	14	2	34 ^b
144: R ¹ = H, R ² = Et		10	19	46	25	20 ^a
		17	56	21	3	25 ^b
145: R ¹ = H, R ² = <i>n</i> Pr		12	20	40	28	21 ^a
		10	51	34	6	38 ^b

Schema 46: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Dihydroxyaceton (**45**) mit Cyclohexanonen **135f-j** Reaktionsbedingungen: ^aÄquimolare Mengen *L*-Prolin (**12**); ^b20 mol% Trimethylethylendiamin (**130**).

Da organokatalysierte enantioselektive Aldoladditionen von Pyruvaldehyd (**132**) mit Cyclohexanon (**135f**) oder Aceton (**28**) schon untersucht wurden,⁶¹ wurden ungeschützte Ketosen als Substrate eingesetzt. Der Umsatz von *L*-Erythrulose (**67**) zum Diketon **146** erfolgte durch Verwendung von 40 mol% Trimethylethylendiamin (**130**) als Base sowohl mit Aceton (**28**, Produkt **146**), als auch mit Cyclopentanon (**135e**, Produkt **147**) (**Schema 47**). Diese Produkte wurden in racemischer Form isoliert.



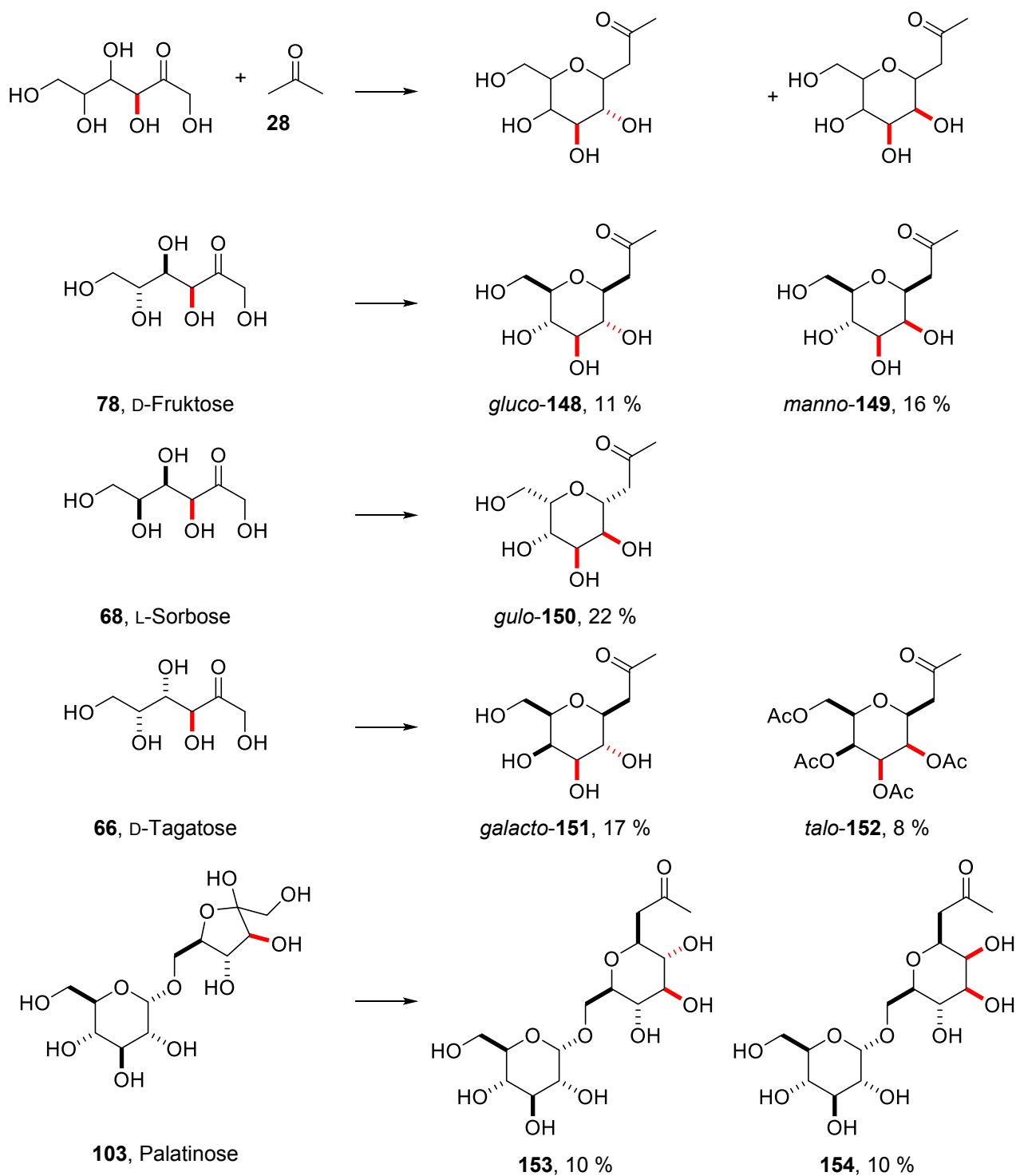
Schema 47: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von *L*-Erythrulose (**67**) mit Aceton (**28**)/Cyclopentanon (**135e**). Reaktionsbedingungen: 40 mol% Trimethylethylendiamin (**130**), MeOH, RT, 48 h.

6.4. Prolinkatalysierte Reaktion von Carbonylverbindungen mit Ketosen

Basierend auf dem Mechanismus ist der Verlust der optischen Aktivität der L-Erythrulose (**67**) in dieser Reaktion nicht verwunderlich. Um Zugang zu chiralen Produkten durch diese Kaskade zu erhalten, wurden Ketohehexosen **66/68/78** mit Aceton (**28**) umgesetzt. Um eine Reaktion einzuleiten, mussten weitere Optimierungsschritte vorgenommen werden. Sowohl der Einsatz von L-Prolin (**12**), als auch Trimethylethylendiamin (**130**) in katalytischen oder äquimolaren Mengen führte zu keinem Umsatz. Stattdessen konnten Reaktionsprodukte nur durch Verwendung von äquimolaren Mengen L-Prolin (**12**) und DBU **47** in Methanol bei 64 °C isoliert werden. Dieser Wechsel an Reaktionsbedingungen führte zu einem Wechsel des Mechanismus. Eine Reaktionskaskade bestehend aus einer de-Bruyn-van-Ekenstein-Umlagerung/Aldol-Kondensation/intramolekulare Oxa-Michael-Kettenreaktion ergab die C-Glykoside **148-154** (**Schema 48**). Der Wechsel von Dehydratisierung/Aldol-Addition zu Aldol-Addition/Dehydratisierung und damit einhergehender folgender Oxa-Michael zeigen den Unterschied in diesen Kaskaden (Vergleich **Schema 43** mit **Schema 48**).

Hohe Stereoselektivitäten wurden in diesen Experimenten beobachtet. Ausschließlich das entsprechende β -konfigurierte C-Glykosid konnte in diesen Reaktionen isoliert werden. Die Transformation von D-Fruktose (**78**) erfolgte zu einem Verhältnis aus 1/1 aus dem *gluko*-konfigurierten C-Glykosid **148** und dem *manno*-konfigurierten C-Glykosid **149** als das Ergebnis einer unselektiven de-Bruyn-Ekenstein-Umlagerung. Ein Anstieg der Selektivität wurde durch Einsatz von D-Tagatose (**66**) beobachtet. Das *galakto*-**151** und *talo*-konfigurierte C-Glykosid **152** wurde in einem Verhältnis von 2/1 erhalten. Eine extrem hohe Selektivität konnte durch Verwendung von L-Sorbose (**68**) erreicht werden. Das *gulo*-konfigurierte Produkt **150** konnte als einziges Produkt identifiziert werden. Das entsprechende *ido*-konfigurierte Produkt wurde nicht beobachtet. Damit verläuft diese Reaktion nicht nach dem Prinzip des von Witte *et al.* beschriebenen Mechanismus (Vergleich Strukturen **148/149** mit der Struktur aus der Zielstellung **81**), ermöglicht aber durch den zusätzlichen Ekenstein-Umlagerungsschritt den Zugang zu C-Glykosiden seltener oder natürlich nicht vorkommender Kohlenhydrate. Für das *talo*-konfigurierte Produkt war die Aufreinigung nur in der acetylierten Form möglich.

Ungeschützte Keto-Disaccharide sind nützliche Substrate in diesen Reaktionen und Einsatz von Isomaltulose (**103**) mit Aceton (**28**) ergab die erwarteten *gluco/manno*-konfigurierten Produkte **153/154** in einem Verhältnis von 1/1 (**Schema 48**).



Schema 48: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von Ketohehexosen **66/68/78/103** mit Aceton (**28**). Reaktionsbedingungen: 1 Äq. L-Prolin (**12**), 1 Äq. DBU **47**, MeOH, 68 °C, 24 h. Die azyklischen Strukturen der Ketohehexosen sind aufgrund der Übersichtlichkeit dargestellt.

Die hier zugrunde liegende aminkatalysierte Ekenstein-Umlagerung konnte durch NMR-Experimente von D-Fruktose (**78**) fixiert werden (**Abbildung 8**).

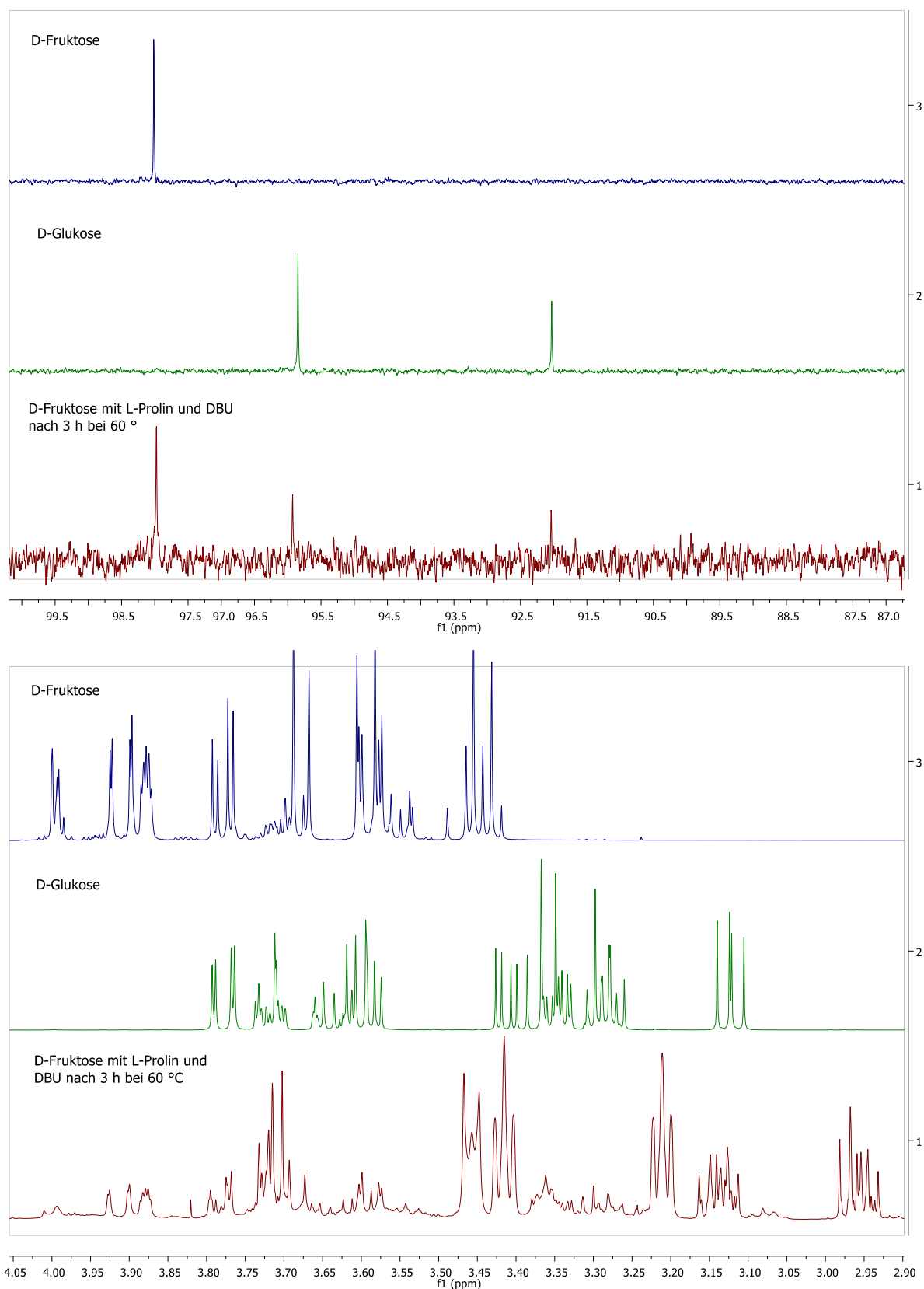
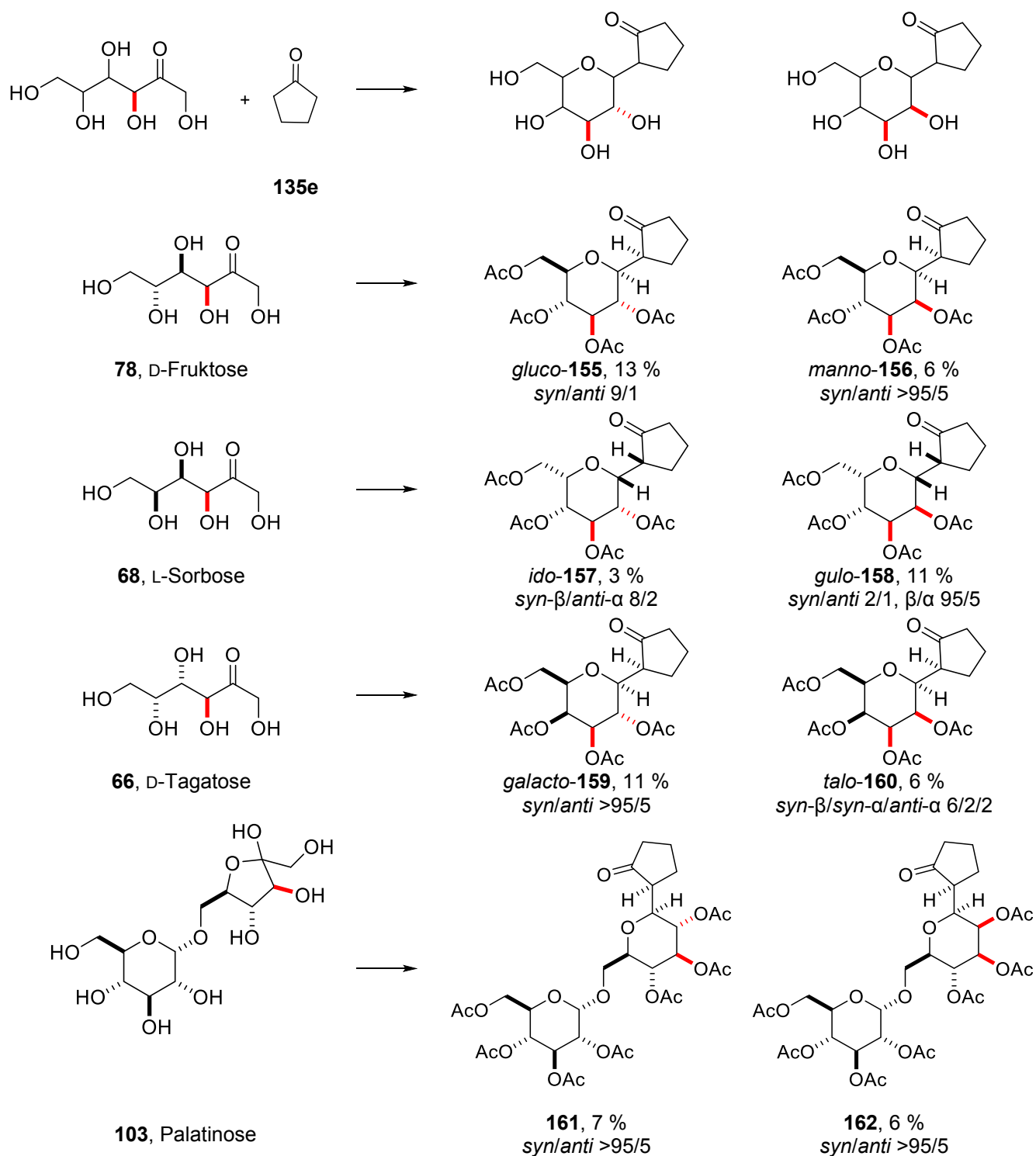


Abbildung 8: (oben) ^{13}C -Experimente von D-Fruktose (**78**) mit DBU **47**/L-Prolin (**12**) nach 3 h bei 60 °C (unten) ^1H -Experimente von D-Fruktose (**78**) mit DBU **47**/L-Prolin (**12**) nach 3 h bei 60 °C.

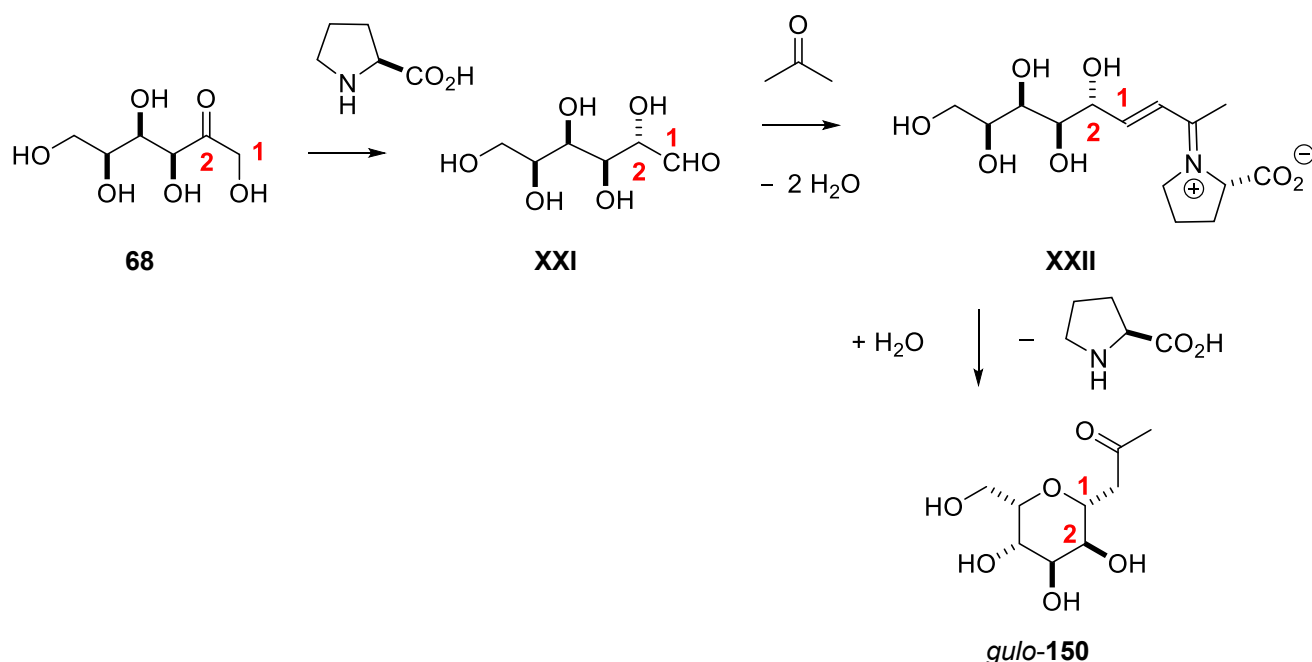
Die beiden oberen Spektren der jeweiligen Abbildungen zeigen die signifikanten Ausschnitte der ^1H und ^{13}C -Experimente von reiner Fruktose (**78**) bzw reiner Glukose (**3**) in Wasser. Die dritte Zeile zeigt die NMR-Messungen, nachdem Fruktose (**78**) in einem äquimolaren Gemisch aus DBU **47** und *L*-Prolin (**12**) in Methanol 3 h bei 60 °C gerührt wurde. Die direkte Übereinstimmung der Messdaten beweist die Ekenstein-Umlagerung von D-Fruktose (**78**) in D-Glukose (**3**).

In einer weiteren Serie wurden Cyclopentanon (**135e**) als Enol-Komponente mit verschiedenen Ketohexosen in dieser Kaskade umgesetzt (**Schema 49**). Wieder konnten hohe Stereoselektivitäten beobachtet werden. Die β -konfigurierten C-Glykoside sind die Hauptprodukte in diesen Reaktionen. Desweiteren wird das zusätzliche Stereozentrum am C2-Kohlenstoff mit einer hohen *syn*-Selektivität eingeführt. Aufreinigung und Analyse der Produkte wurde in ihrer acetylierten Form durchgeführt.



Schema 49: Aminkatalysierte Kaskadenreaktion von ungeschützten Ketoheptosen **66/68/78/103** mit Cyclopentanon (**135e**). Reaktionsbedingungen: 1 Äq. L-Prolin (**12**), 1 Äq. DBU **47**, MeOH, 68 °C, 24 h. Sämtliche Produkte wurden in einem separaten Schritt mit Essigsäureanhydrid/Pyridin bei Raumtemperatur acetyliert.

Ein mögliches Modell für den Mechanismus ist in Schema 50 beschrieben. Das Halbaminal **XXI** wurde durch Behandlung von L-Sorbose (**68**) mit äquimolaren Mengen L-Prolin (**12**) und DBU **47** durch eine de-Bruyn-Ekenstein-Umlagerung in Methanol bei 64 °C erhalten. Die Aldol-Kondensation des Intermediates **XXI** mit Aceton (**28**) ergibt die Iminium-Spezies **XXII**. Die folgende intramolekulare oxa-Michael Addition führt zum *gulo*-konfigurierten C-Glykosid **150**.



Schema 50: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

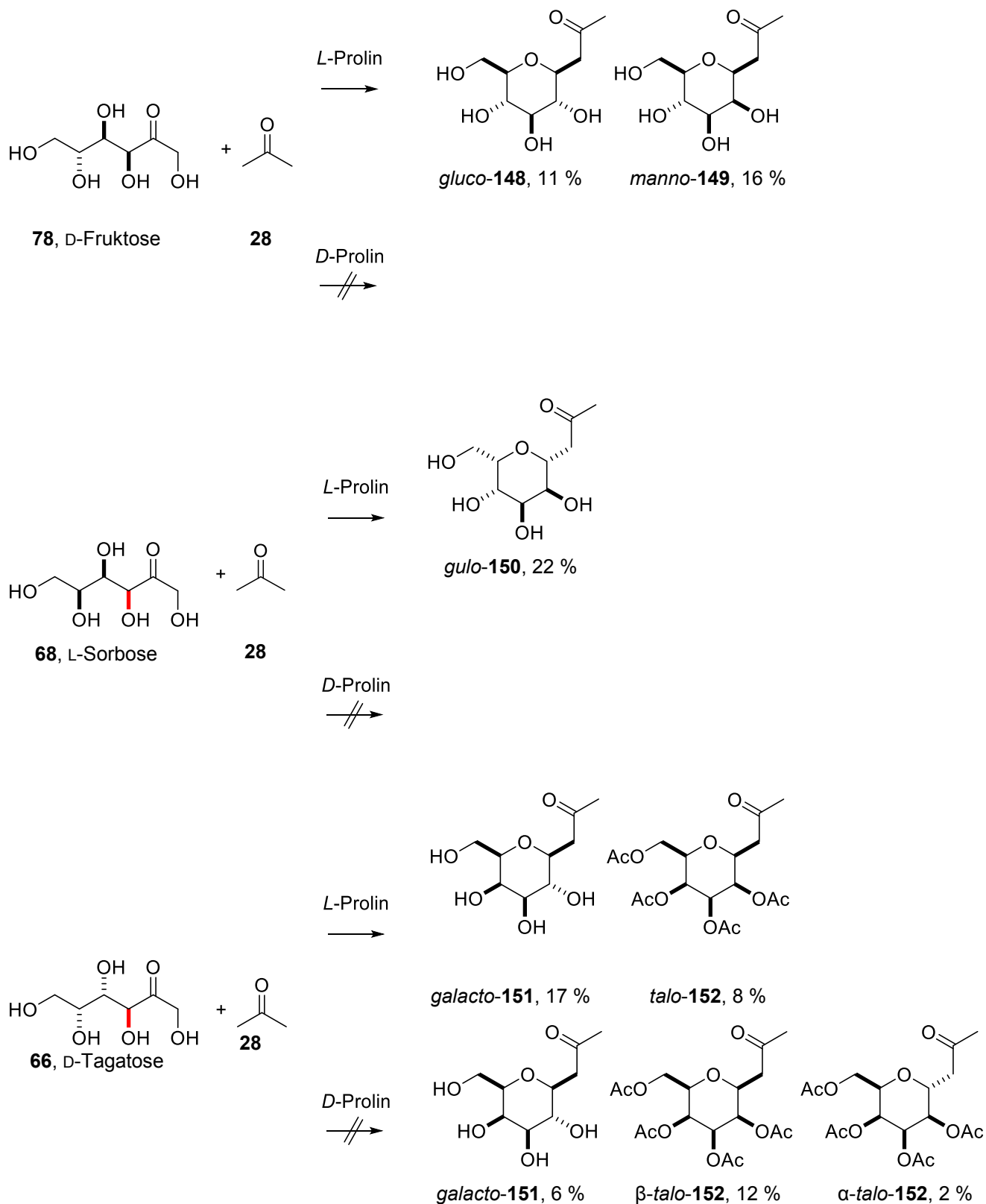
Mehrere außergewöhnliche Beobachtungen hinsichtlich der Stereochemie konnten in diesen Untersuchungen gemacht werden. Die de-Bruyn-van-Ekenstein-Umlagerung, die Aldol-Kondensation und die Oxa-Michael-Reaktion sind Gleichgewichtsreaktionen. Eine durch sekundäre Amine katalysierte retro-aldol-Kondensation ist in der Literatur beschrieben.^{56b} Zusätzlich ist die mikrowellenunterstützte prolinkatalysierte Anomerisierung von geschützten C-Glykoside ebenfalls literaturbekannt.⁶² Dieser Prozess wurde bei 120 °C durchgeführt und basiert auf einer retro-oxa-Michael Reaktion. Die Bildung des β -konfigurierten C-Glykosides **150** kann daher als das Ergebnis einer thermodynamisch kontrollierten Kaskade angenommen werden.

Um die Überlegungen für diese sehr hohen Diastereoselektivitäten zu bestätigen, wurden die entsprechenden Produkte der de-Bruyn-van-Ekenstein Umlagerung der D-Fruktose (**78**) (D-Glukose (**3**) und D-Mannose (**4**)) separat mit Aceton (**28**) unter denselben Reaktionsbedingungen umgesetzt (Prolin (**12**)/DBU **47**, Methanol, 64 °C). In diesen direkten

C-Glykosidierungen konnten die entsprechenden *manno/gluco*-C-Glykoside **148/149** mit eindeutiger Diastereoselektivität (> 95/5) dargestellt werden. Diese Ergebnisse unterscheiden sich stark von denen, die bei Raumtemperatur erhalten wurden (*gluco*-C-Glykoside 1/1 β/α).⁴² Isolierung und Umsatz vom α -C-Glykosid mit Prolin (**12**)/DBU **47** bei 64 °C führte zu einer selektiven Isomerisierung in das β -Glykosid **148**.

Die nächste Beobachtung in diesen Reaktionen ist der fehlende Einfluss der Konfiguration vom C2-Kohlenstoff in der Installation der Konfiguration des pseudo-anomeren Kohlenstoffes. Die β -konfigurierten C-Glykoside sind die einzigen isolierten Produkte in diesen Reaktionen. Sowohl das Glykosid der D-Glukose (**148**) (*S*-konfiguriert am C2) als auch das Glykosid der D-Mannose (**149**) (*R*-konfiguriert am C2) wurden als β -Pseudoanomer erhalten.

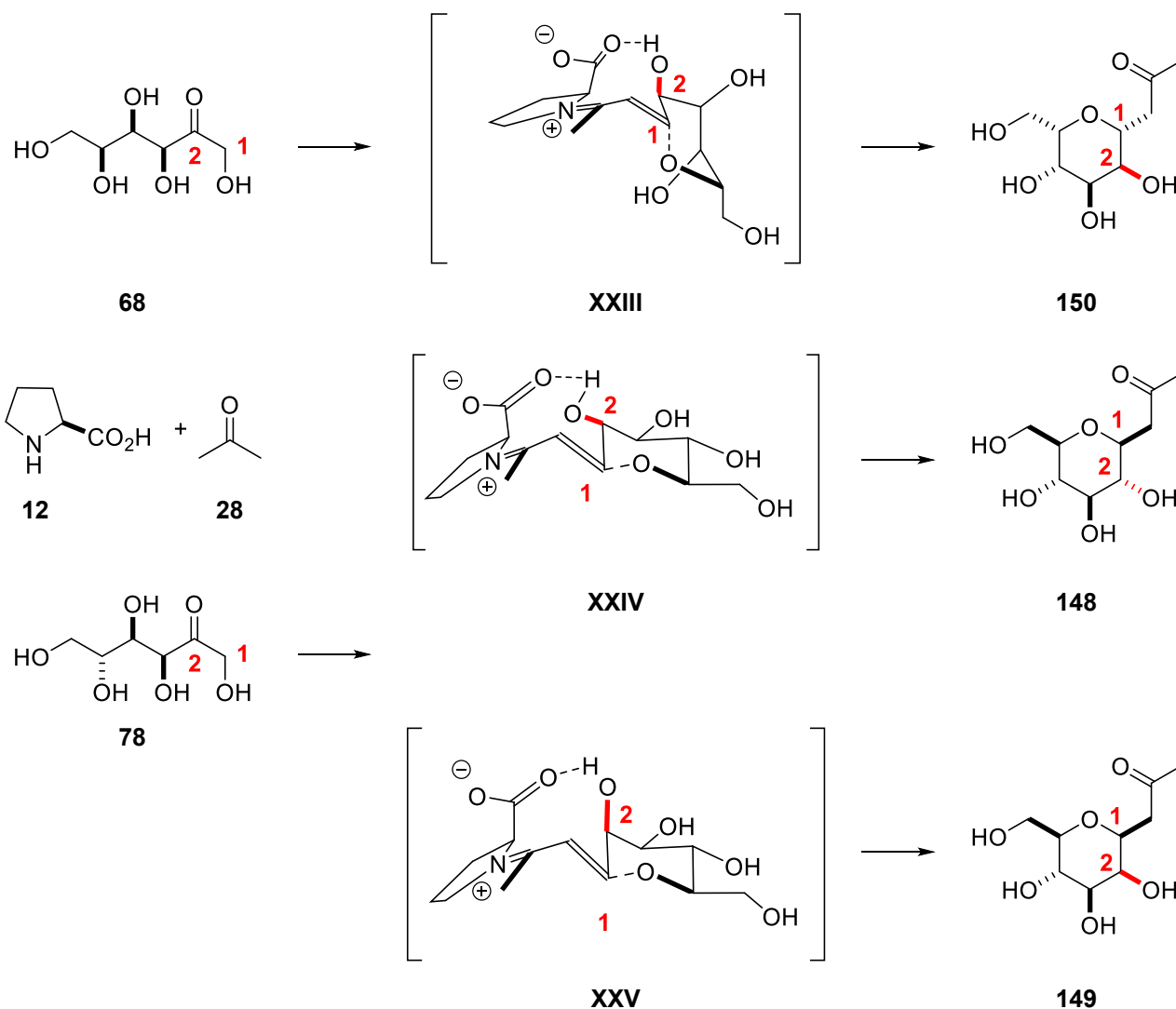
Darüberhinaus wurde eine starke Interaktion des eingesetzten Prolins (**12**) mit den Ketosen festgestellt. Während ein matched-Fall in der Kombination der natürlichen Verbindungen D-Fruktose (**78**) und *L*-Prolin (**12**) auftritt, kann bei Einsatz des unnatürlichen *D*-Prolins (*D*-**12**) keine Reaktion beobachtet werden. Dieser mismatched-Fall wird auch durch die fehlende Reaktion von *L*-Sorbose (**68**) mit *D*-Prolin (*D*-**12**) detektiert. Ausschließlich wenn D-Tagatose (**66**) unter diesen Bedingungen umgesetzt wurde, konnten Produkte isoliert werden. Das Verhältnis von 2/1 der *galakto/talo*-konfigurierten C-Glykoside **151/152** aus der *L*-Prolin (**12**) Reihe, änderte sich in ein 1/2 Verhältnis (**Schema 51**).



Schema 51: Matched- und Mismatched-Fälle in der prolinskatalysierten Kaskadenreaktion von Ketohexosen **66/68/78** mit Aceton (**28**). Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Prolin (**12**), 1 Äq. DBU **47**, MeOH, 68 °C, 24 h.

Basierend auf diesen Ergebnissen und Überlegungen kann ein folgendes Modell für den stereochemischen Ablauf dieser Kaskadenreaktion entwickelt werden.

Die Konfiguration der C5-Hydroxy-Gruppen der Ketohexose diktiert die Installation der Konfiguration des C2-Kohlenstoffes während der de-Bruyn-Ekenstein-Umlagerung. Ein Vergleich des konfigurativen Verlaufes der folgenden intramolekularen Oxa-Michael Reaktion ist in Schema 52 dargestellt für Kaskadenreaktionen von L-Sorbose (**68**) und D-Fruktose (**78**) mit Aceton (**28**).



Schema 52: Vergleich der konfigurativen Richtungen Vergleich der konfigurativen Richtungen bei der Reaktion von L-Sorbose (**68**) und D-Fruktose (**78**) mit L-Prolin (**12**).

Die S-konfigurierte C5-Hydroxygruppe der L-Sorbose (**68**) diktiert einen *Re*-Seitenangriff am pseudoanomeren Kohlenstoff (C1) während des Oxa-Michael Prozesses (**XXIII**). Dieser Schritt erfolgt mit einer sehr hohen Stereoselektivität. Als Konsequenz ist die Bildung der S-Konfiguration der Hydroxygruppe am C2 die bevorzugte.

Im Gegensatz dazu, kann ein *Si*-Seitenangriff am C1 während der Oxa-Michael-Reaktion beobachtet werden, wenn D-Fruktose (**78**) eingesetzt wird. Um sterische Interaktion mit der C-glykosidischen Bindung am C1-Kohlenstoff zu vermeiden **XXIV/XXV**, wird die

Hydroxygruppe in C2 Position sowohl in α - als auch in β - Konfiguration installiert (**148**: *R*-Konfiguration am C2, **149**: *S*-Konfiguration am C2). Dieser Prozess wird durch Wasserstoffbrückenbindungen der Carboxy-Gruppe des Prolins (**12**) mit der C2-Hydroxygruppe gelenkt (siehe matched/mismatched-Fälle für *L*- und *D*-Prolin (**12**)).

Diese Kaskadenreaktionen von Ketosen mit Prolin (**12**) um C-Glykoside zu bilden sind neu. Klassische Reaktionen unter diesen Bedingungen sind nur unter dem Amadori-Weg⁶³ bekannt um mit sekundären und primären Aminen die entsprechenden α -Aminoketone zu bilden.^{56d} Die Kombination einer de-Bruyn-Ekenstein-Reaktion mit einer Aldol-Kondensations/Oxa-Michael Kaskade ermöglicht einen hochselektiven Zugang zu C-Glykosiden. Durch Verwendung kostengünstiger Kohlenhydrate können über diesen Weg seltene Kohlenhydrate erzeugt werden, die natürlich nicht auffindbar sind (Als Beispiel dient hierfür das *gulo*-Konfigurierte C-Glykosid **150**). Um *ido*-konfigurierte C-Glykoside zu erhalten, kann in einem vorherigen Schritt D-Idose (**40**) durch die Fischer-Sowden-Reaktion dargestellt werden und anschließend über diese Methode in das entsprechende C-Glykosid überführt werden.^{33a}

6.5. Strukturaufklärung der Produkte

Die Aufklärung der einzelnen Strukturen wird im Folgenden nach dem Prinzip der Karplus-Kurve dargelegt. Hierbei können als Anhaltspunkte folgende allgemeine Aussagen getroffen werden:

- Geminale H-H-Kopplungen betragen immer über 11 Hz.
- Vicinale H-H-Kopplungen betragen bei einem Diederwinkel von $\sim 0^\circ$ bzw. $\sim 180^\circ$ über 9 Hz.
- Vicinale H-H-Kopplungen betragen bei einem Diederwinkel um $\sim 90^\circ$ 0-2 Hz.
- Alle anderen vicinalen H-H-Kopplungen in Kohlenhydraten betragen im Allgemeinen 3-6 Hz.

Strukturbeispiele: Aldosen mit Acetylaceton (**73**)

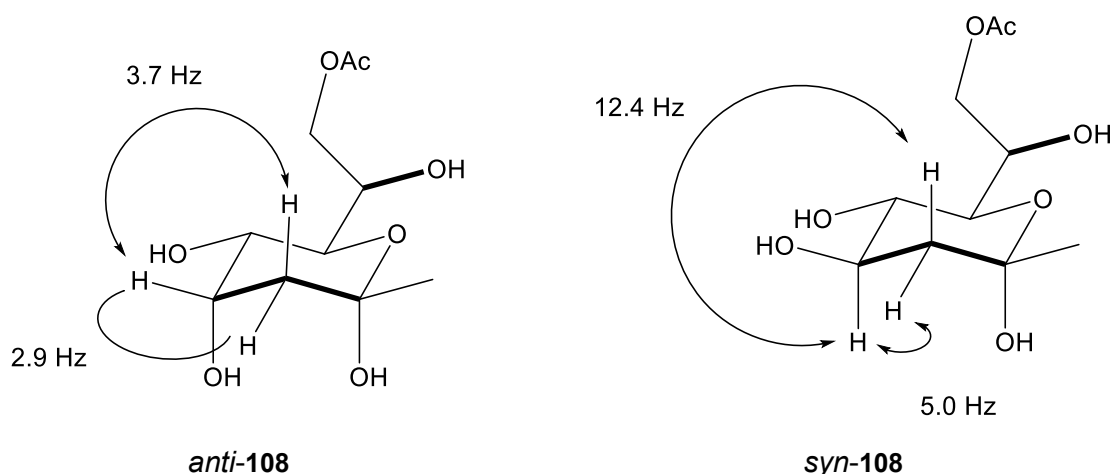


Abbildung 9: Sesselkonformation der *syn*- und *anti*-konfigurierten Produkte **108**.

Die absolute Konfiguration des Produktes aus der Reaktion von D-Ribose (**1**) mit Acetylaceton (**73**) kann über die vicinale H-H-Kopplung der aliphatischen CH₂-Gruppe mit dem angrenzenden Proton des ehemaligen anomeren Kohlenstoffatoms des Kohlenhydrates bestimmt werden (**Abbildung 9**). In der Abbildung wird deutlich, dass im Falle der *syn*-Konfiguration das Proton des ehemaligen anomeren Kohlenstoffatoms axial steht. Die Diederwinkel betragen hierbei 180° und 45° . Die entsprechenden Kopplungskonstanten dazu sind 12.4 Hz und 5.0 Hz. Im Falle des *anti*-Produktes liegen beide Winkel bei rund 60° . Hier betragen die Kopplungskonstanten 3.7 Hz und 2.9 Hz. Alle anderen *syn/anti*-Unterscheidungen wurden analog durchgeführt.

Ein weiterer Beweis für die Struktur des *syn-lyxo*-Produktes **113** lieferte die Röntgenkristallanalyse (**Abbildung 10**):

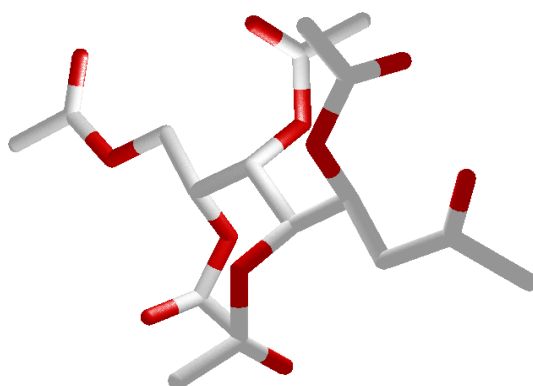


Abbildung 10: Röntgenkristallstruktur von *syn-lyxo-113*

Als zusätzliches Beispiel soll die Strukturaufklärung des D-*deoxygalacto-126* veranschaulicht werden. Durch die zusätzliche gleichzeitige Bildung eines weiteren Stereozentrums während der Reaktion, sind mehr strukturelle Möglichkeiten zu berücksichtigen. Als Ausgangspunkt der Analyse kann vorerst angenommen werden, dass die interne Konfiguration durch Anwendung der in Kapitel 6.2 beschriebenen Regel weiterhin *anti*-konfiguriert ist. Die spektralen Zuordnungen der Protonen und deren Kopplungen der peracetylierten Produkte sind im Folgenden aufgelistet (**Abbildung 11/12**).

3,4-*syn*-Konfiguration 126

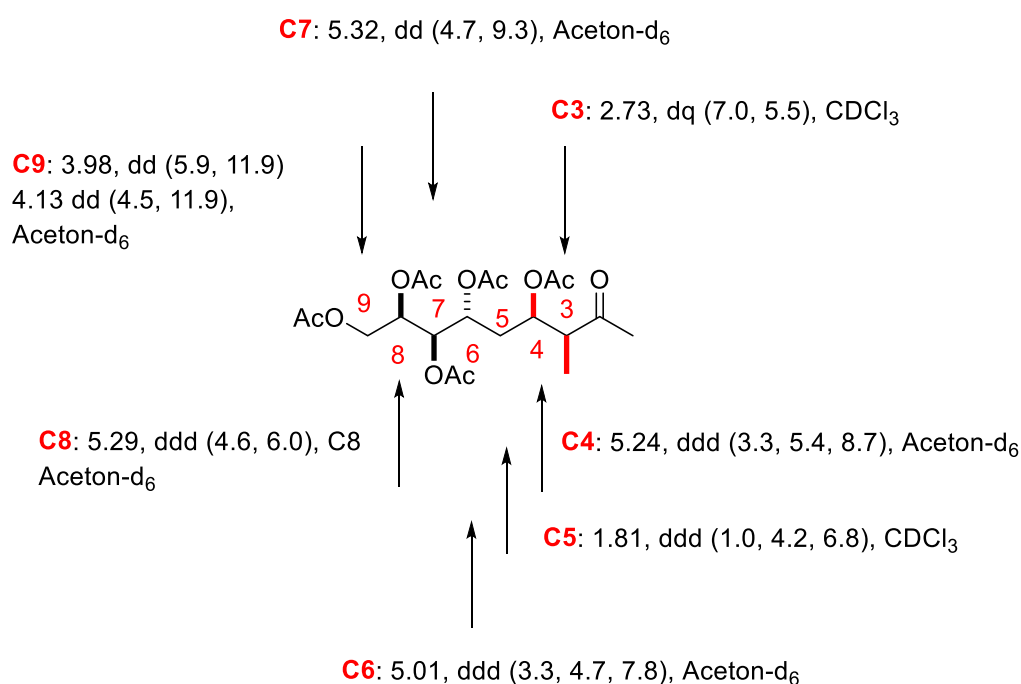


Abbildung 11: Chemische Verschiebungen des *syn*-konfigurierten Produktes **126**

3,4-*anti*-Konfiguration 126

C9: 3.98, dd (6.1, 12.0)
4.13 dd (4.1, 11.9), Aceton-d₆

C3: 2.85, dq (7.1, 5.7), CDCl₃

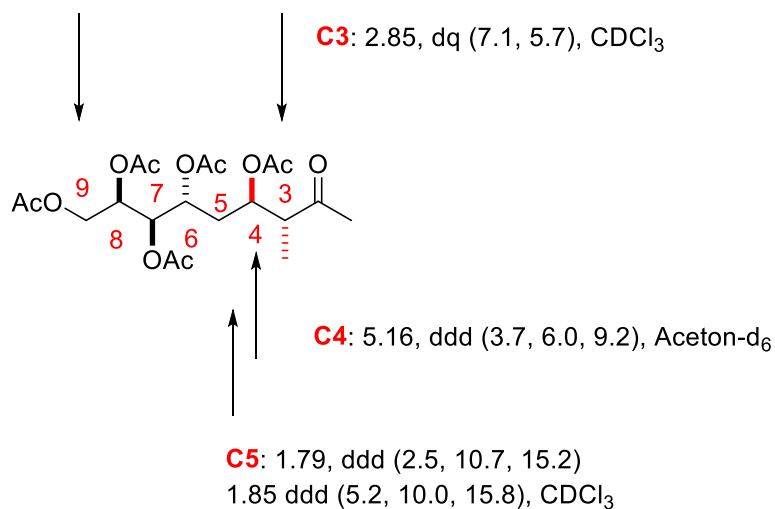


Abbildung 12: Chemische Verschiebungen des *anti*-konfigurierten Produktes **126**.

Die Konstanten von 5.5 Hz (2.73 ppm, C3/C4, *syn*) und 5.7 Hz (2.85 ppm, C3/C4, *anti*) sind zu klein für eine exakte Zuordnung der Konfigurationen. Die chemische Verschiebung der Protonen an der C3/C4-Position und der Methylgruppe an C3 beweist die *syn/anti*-Konfiguration.⁶⁴

Tiefeldverschiebung für das Dublet der Methylgruppe am C3:

1.05, d (J=7.2 Hz) → *anti*

1.02, d (J=7.2 Hz) → *syn*

Proton am C3: 2.85, dq → *anti*; 2.73, dq → *syn*

Proton am C4: 5.16, ddd → *anti*; 5.22, dq → *syn*

NOE-Experimente und Kopplungskonstanten der Nicht-Acetylierten Ringstruktur geben weitere Hinweise auf die Struktur des Hauptproduktes (**Abbildung 13**):

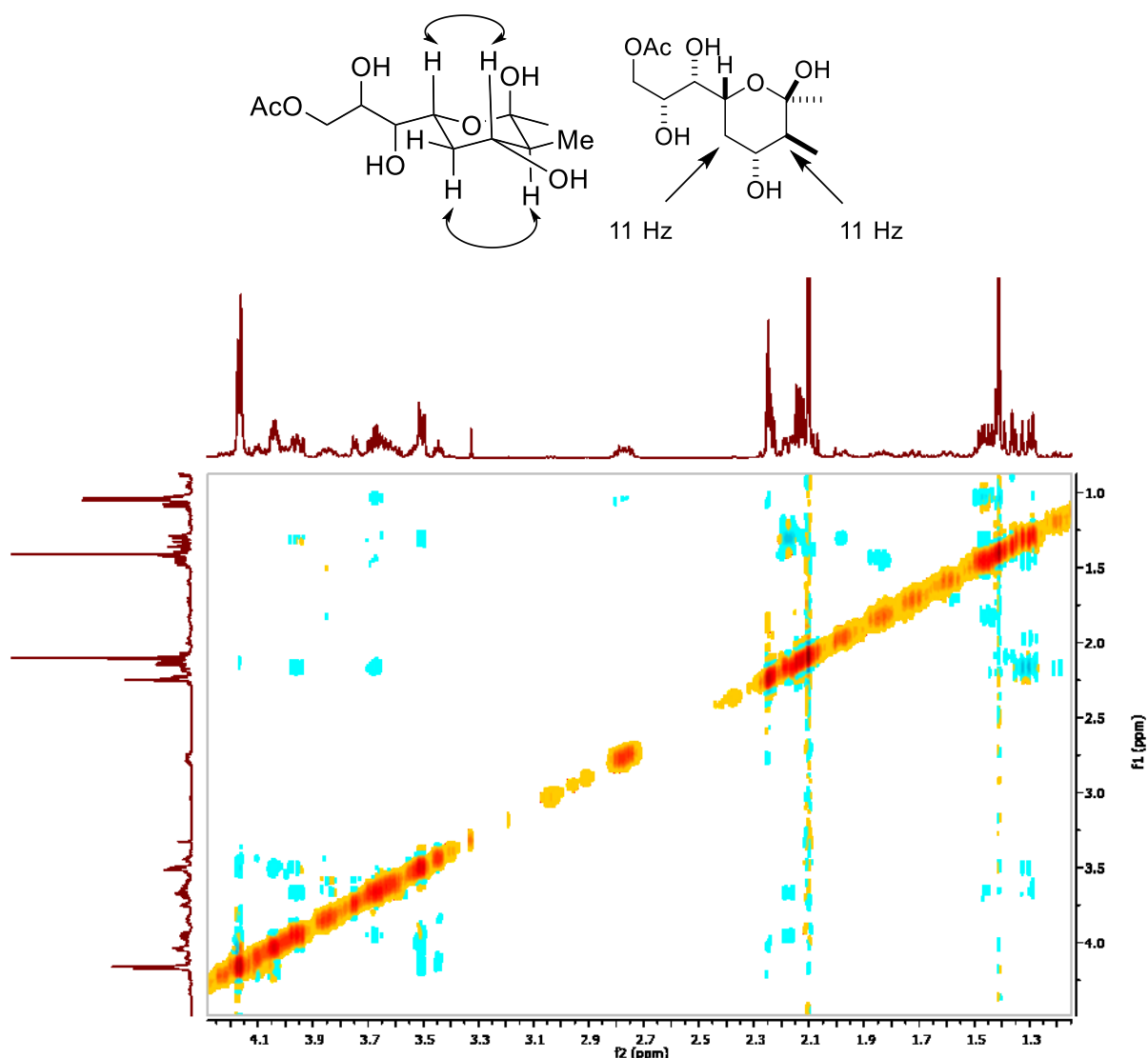


Abbildung 13: NOE-Spektrum der *syn*-konfigurierten nicht-acetylierten zyklischen Struktur von **126**.

Im Falle der relativen-*syn*-konfigurierten zyklischen *desoxygalacto*-Struktur erwartet man hohe Kopplungskonstanten für das Proton am C4-Kohlenstoff, da beide benachbarte Protonen in einem 180° Diederwinkel liegen. Die gemessenen Kopplungskonstanten von ~ 11 Hz bestätigen diese Annahme. Räumliche Kopplungen sind zwischen den Protonen der C4/C6-Position und C3/C5-Position zu erkennen. Das Hauptprodukt entspricht damit der oben angegebenen Struktur die nach vollständiger Acetylierung das 3,4-*syn*-offenkettige Produkt ergibt. Alle anderen Strukturen können aus dieser Logik heraus ausgeschlossen werden.

Strukturbeispiel: C-Glykoside von Aldosen

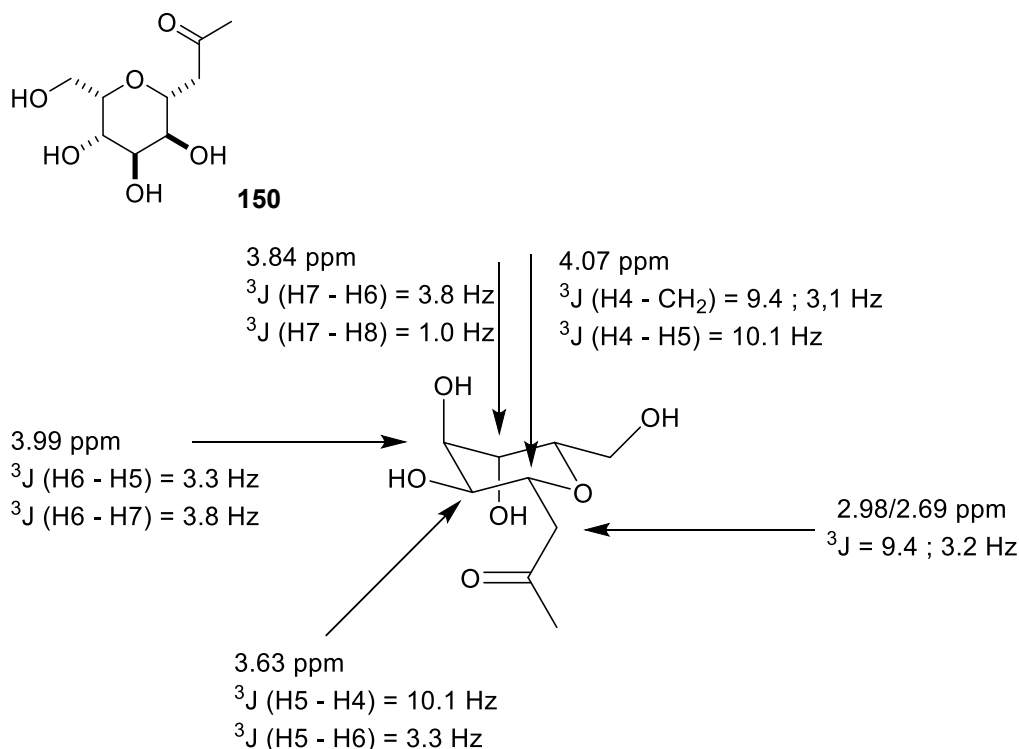


Abbildung 14: Chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten vom β -*gulo*-konfiguriertem Produkt **150**.

Die prolinkatalysierte Reaktion von L-Sorbose (**68**) mit Aceton (**28**) ergibt das oben dargestellte *gulo*-konfigurierte Produkt β -**150** (**Abbildung 14**). Im Falle der axial stehenden Hydroxylgruppen an C4 oder C5 Position würde keine 10.1 Hz H-H-Kopplung detektiert werden, da sowohl in der 3C_O - als auch in der $^3C^O$ -Konformation H4 und H5 in einem Diederwinkel von 60° zueinander stehen würden. Im Falle des *ido*-konfigurierten α -Produktes (C4 und C5-Anomer) kann folgende Struktur angenommen werden, in der die Voraussetzung des 180° Winkels gegeben ist (**Abbildung 15**).

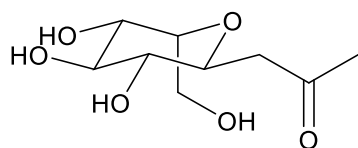


Abbildung 15: Alternative Ringstruktur des *ido*-konfigurierten β -C-Glykosides.

Auch hier ist eine 10.1 Hz Kopplung zwischen H4 und H5 denkbar. Allerdings könnten hierdurch die kleinen Kopplungen (3.8 Hz und 3.3 Hz) von H5 - H6 und H6 - H7 nicht erklärt werden, da Diederwinkel von 180° auftreten.

Strukturbeispiel: Ketosen mit Acetylaceton (**73**):

((2S,4R,5S,6R)-Tetrahydro-2,4-trihydroxy-5-acetoxy-6-((S)-1,2-diacetoxyethyl)-2-methyl-2H-pyran-4-yl)methylacetat **101**

aus L-Sorbose (**68**)

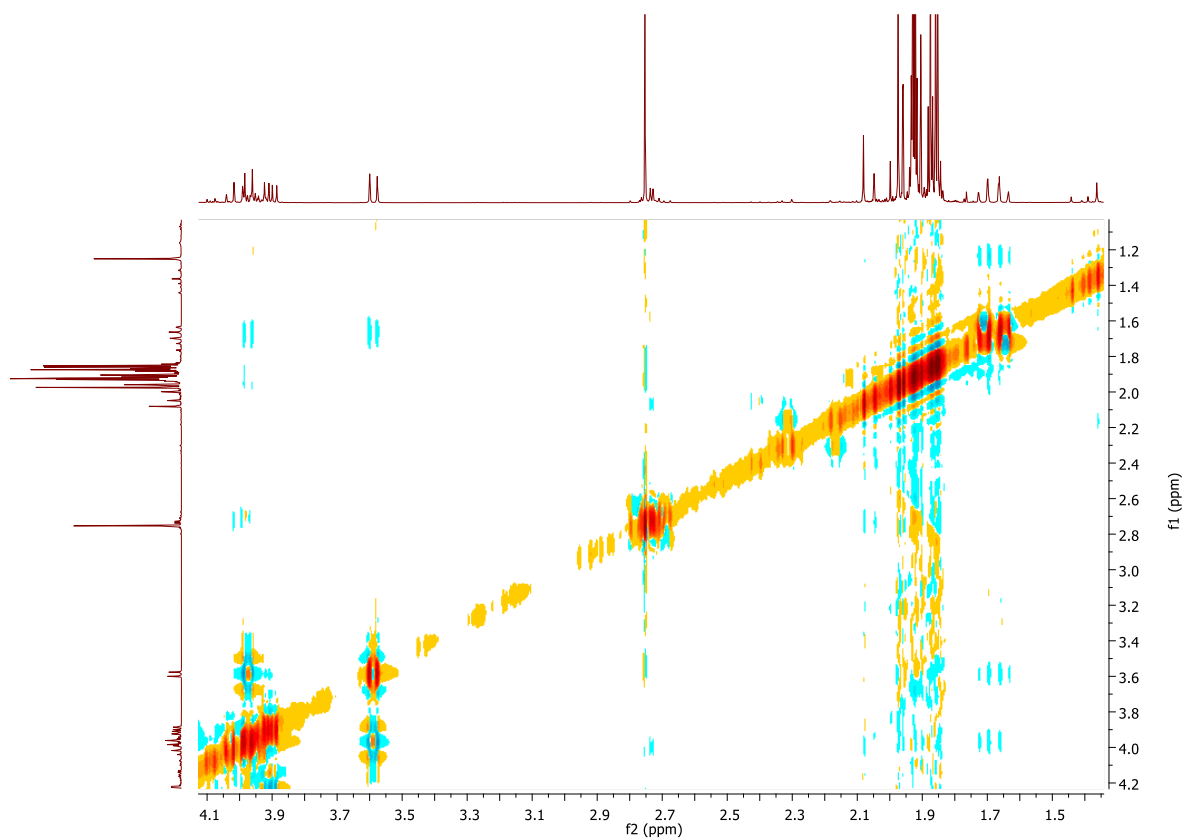
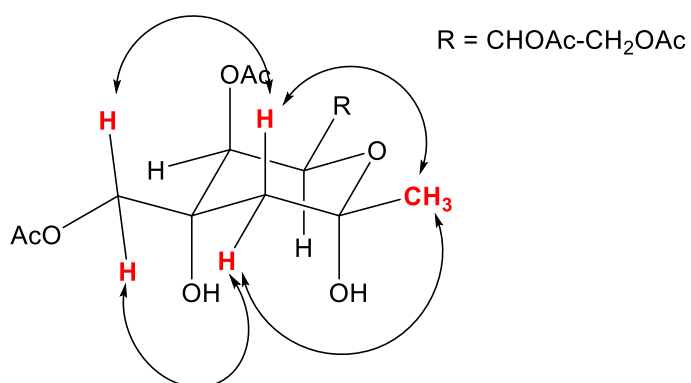
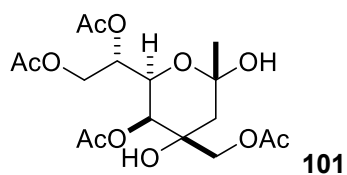


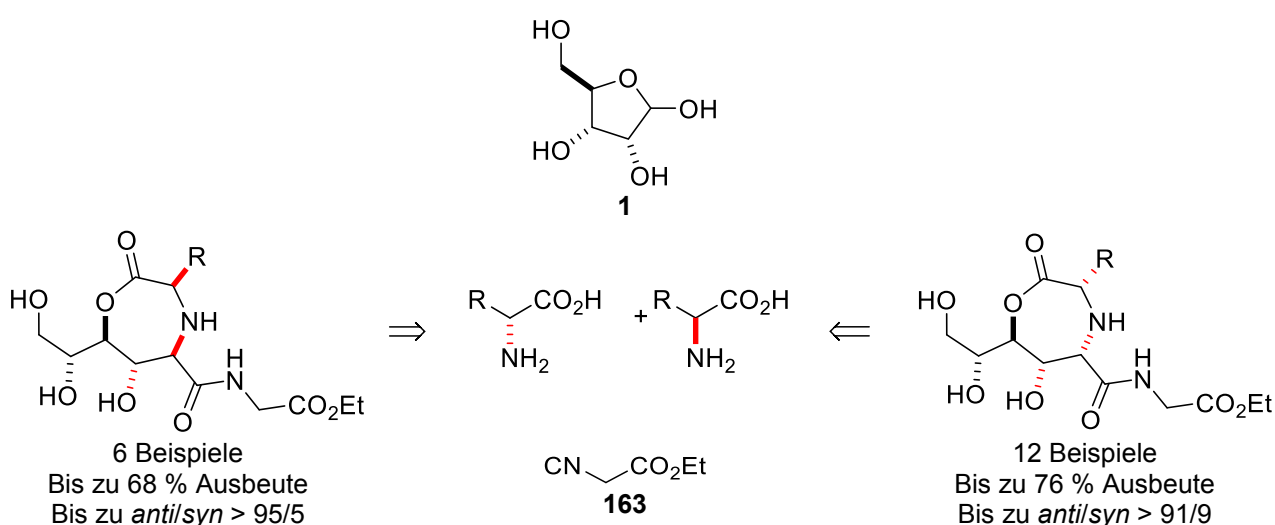
Abbildung 16: NOE-Spektrum des Produktes **101** aus Sorbose (**68**) und Acetylaceton (**73**).

Bei der Bestimmung der absoluten Konfiguration von zyklischen Kohlenhydraten mit quartären Kohlenstoffatomen reichen die H-H-Kopplungen nicht mehr aus. Kopplungen aus NOE-Experimenten zeigen hierbei die räumliche Nähe von Protonen (**Abbildung 16**). Wäre die CH₂OAc-Gruppe (4.11 ppm/3.72 ppm) am quartären Kohlenstoff in der axialen Position, anstelle der äquatorialen Position, wäre nur eine NOE-Kopplung zum äquatorialen Proton der CH₂-Gruppe (1.82 ppm/1.78 ppm) sichtbar. Da zwei Kopplungen im Spektrum auftreten, ist die äquatoriale Position der CH₂OAc-Gruppe die einzig mögliche Konfiguration.

7. Multikomponenten Kaskadenreaktion von ungeschützten Ketosen und Aminosäuren

7.1. Einleitung

Während der Untersuchungen der aminosäurekatalysierten Kaskadenreaktionen mit verschiedenen Dicarbonylverbindungen wurde unter Verwendung von Isocyanoessigsäureethylester (**163**) der Einbau der Aminosäure in das Produkt beobachtet. Diese Transformation konnte in hohen Ausbeuten und hohen Selektivitäten im Falle der Aldosen durchgeführt werden (**Schema 53**).⁶⁵

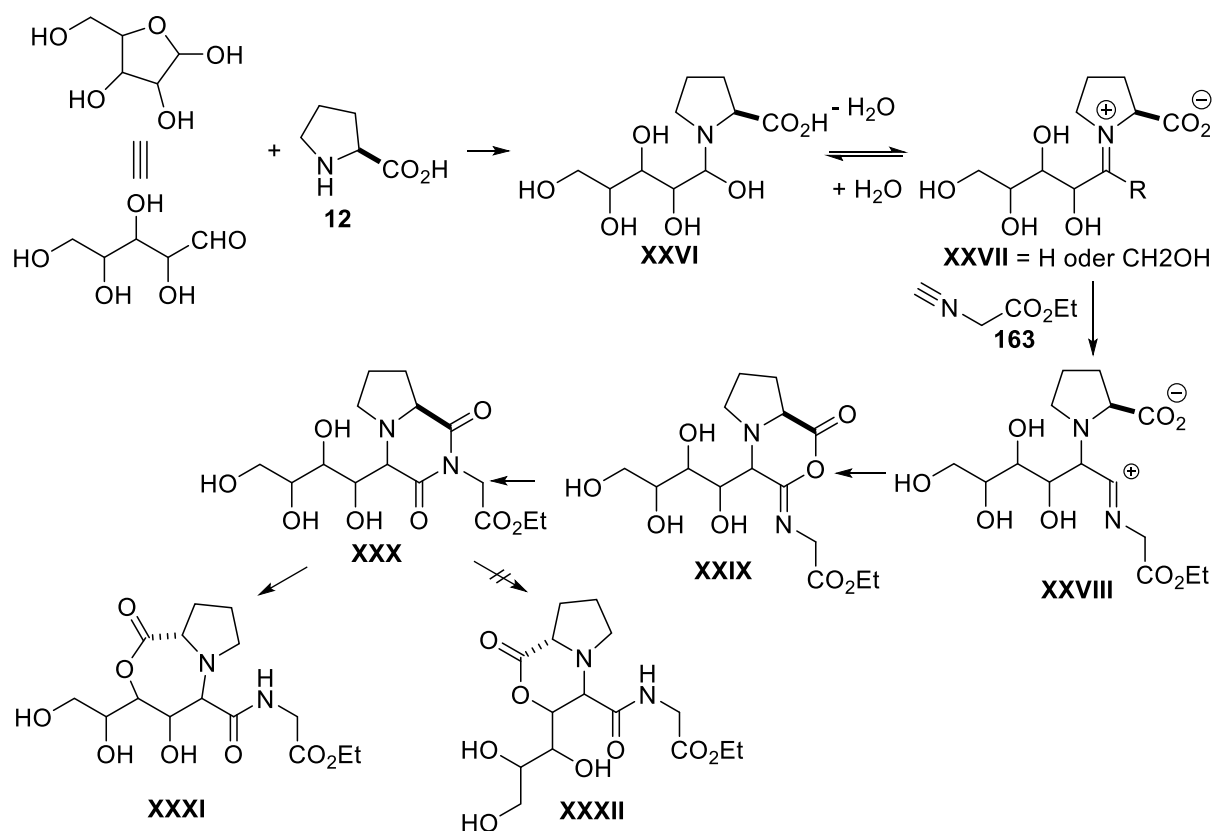


Schema 53: Multikomponenten Reaktionen von Aminosäuren und Ribose (**1**).

Der Mechanismus beginnt wieder mit der Bildung eines Halbaminals **XXVI** des Kohlenhydrates mit der Aminosäure (*L*-Prolin (**12**), **Schema 54**, vgl. **Schema 50** Seite 50).⁴² Dieses Halbaminal kann von dem Isocyanid nukleophil angegriffen werden (**XXVIII**). Ein intramolekularer Angriff der Säuregruppe der Aminosäure an das Iminium-Kation **XXVIII** gefolgt von einer N-O-Tautomerie ergibt das 2,6-Diketopiperazin **XXX**. Bei Angriff der alpha-Hydroxy-Gruppe erhält man ein Oxomorpholin **XXXII**, während der Angriff der beta-Hydroxy-Gruppe ein 7-Ring Lakton **XXXI** bildet. Im Falle der Aldosen konnte nur die Bildung des Laktons beobachtet werden. Diese Überlegungen werden durch die selektive Umwandlung von isoliertem Diketopiperazin **XXIX** in das Lakton **XXVIII** durch Rühren in Methanol bei 64 °C für 3 h bekräftigt. Der Mechanismus konnte mithilfe von zeitaufgelösten NMR-Untersuchungen bestätigt werden.

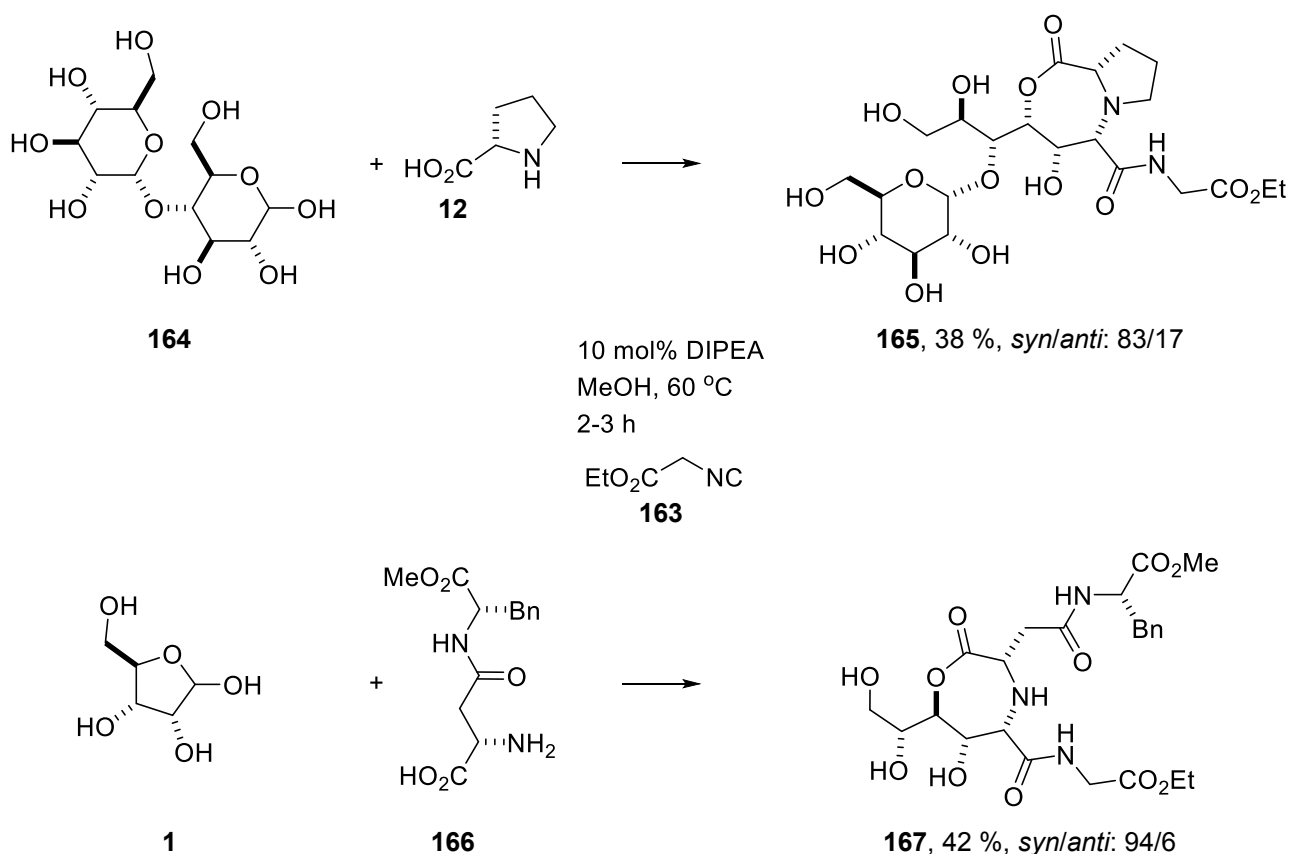
Die sogenannte Mehrkomponentenreaktion ist schon seit langem bekannt. Passarini *et al.* und Ugi *et al.* zeigten durch Umsatz eines Aldehyds, eines Isocyanids und entweder einer

Aminosäure (Ugi) oder getrennt einer Carbonsäure und eines Amins (Passarini) eine atomökonomische Methode um komplexe Kohlenstoffgerüste aufzubauen. Im Falle der Ugireaktion kann hier auch der „Chiral-Pool-Of-Nature“ ausgenutzt werden.⁶⁶



Schema 54: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus.

Um die Anwendungsbreite dieser Transformation zu demonstrieren, wurden Disaccharide (Maltose (**164**)) oder Dipeptide (Aspartam (**166**)) unter diesen Reaktionsbedingungen zur Reaktion gebracht (**Schema 55**). Durch Erweiterung dieses einfachen Protokolls konnte eine neue Methode zur Bildung von Glykopeptiden **165/167** entwickelt werden.⁶⁵

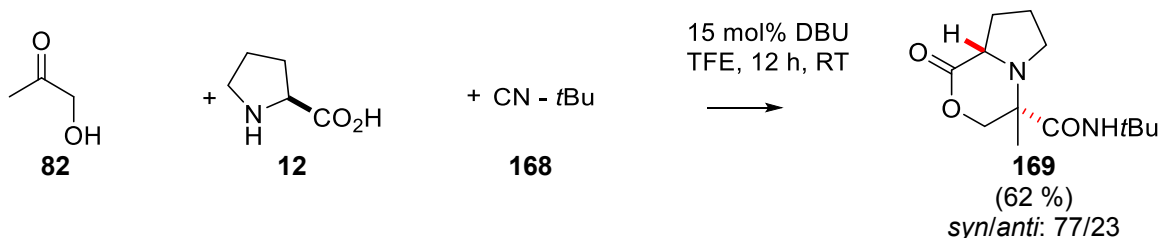


Schema 55: Multikomponentenreaktion von Maltose (**164**) oder Aspartam (**166**) mit Isocyanoessigsäureethylester (**163**).⁶⁵

Im Rahmen dieser Arbeit sollte diese Reaktion auf die Anwendung von Ketosen ausgeweitet werden. Im Vergleich zur Umwandlung von Aldosen sind Mehrkomponentenreaktionen für ungeschützte Ketosen unbekannt. Einer der Gründe liegt in der geringeren Carbonylaktivität der Ketone. Multikomponentenreaktionen von einfachen Ketonen sind rar und werden größtenteils über Metallkatalyse realisiert.⁶⁷ Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wird das entsprechende Imin in einem separaten Schritt erzeugt.⁶⁸ Außerdem sind wenige Reaktionen ungeschützter Aminosäuren mit Aldehyden bekannt geworden.^{67i, 69} Die Möglichkeit, ungeschützte Ketosen in diesen Transformationen in einem Eintopfverfahren zu verwenden, ermöglicht die Bildung von verzweigten Glykopeptiden und ist damit für die Biochemie und Pharmazie von höchster Bedeutung. Übersichten zu diesem Gebiet sind in folgenden Referenzen zu finden.^{66a, 66b, 66e, 70}

7.2. Mehrkomponentenreaktion mit Hydroxyaceton und Dihydroxyaceton

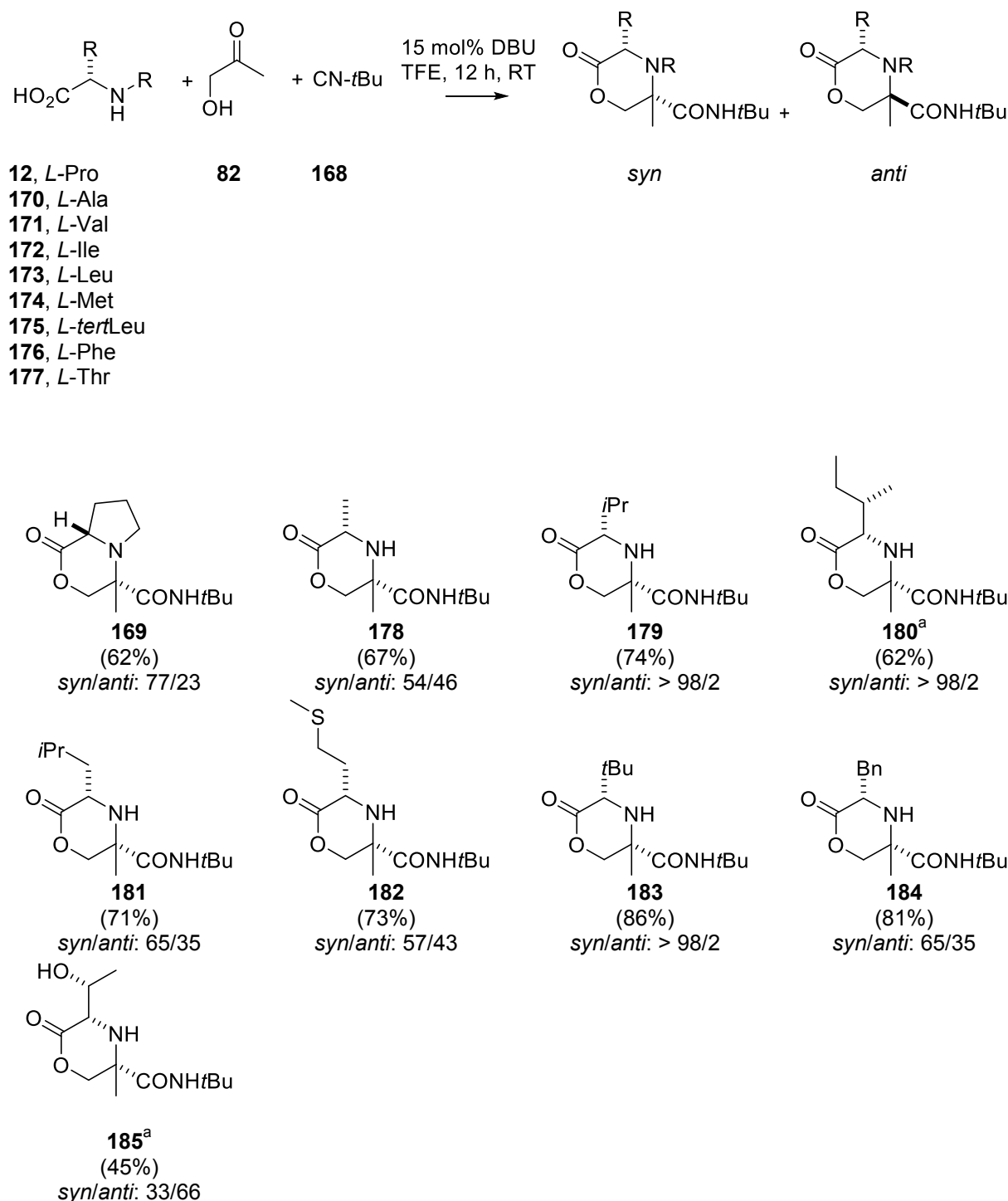
Erste Versuche zum Umsatz von Aceton (**28**) mit *L*-Prolin (**12**) und Isocyanoessigsäureethylester (**163**) unter organokatalytischen Bedingungen in Methanol blieben erfolglos. Verwendet man Hydroxyaceton (**82**) als Carbonylkomponente konnte eine Mischung verschiedener Produkte in hohen Ausbeuten erhalten werden. Neben Oxomorpholin und Diketopiperazinen wurden die entsprechenden Methylester erhalten (*syn*- oder *anti*-konfiguriert). Um Nebenreaktionen zu verhindern und nur eine der drei möglichen Stoffgruppen zu erhalten, wurden zuerst diverse Lösungsmittel verwendet, die keinen nukleophilen Angriff durchführen können. Dichlormethan und Aceton (**28**) verhinderten die Reaktion vollständig. Obwohl durch die Reaktion in Ethanol und Isopropanol keine Ester als Nebenprodukt erhalten wurden, verliefen die Reaktionen in deutlich geringeren Ausbeuten. Nach weiterer Optimierung konnte mit Trifluorethanol als Lösungsmittel die Entstehung des Esters unterdrückt und die Ausbeuten maximiert werden (TFE ist ein starker Wasserstoffbrückendonator⁷¹). Desweiteren war der Zusatz einer Base nicht mehr notwendig. Zugabe von katalytischen Mengen DBU **47** beschleunigte allerdings die Reaktion (48 h reines TFE für vollständigen Produktumsatz gegenüber 12 h mit 20 mol% DBU **47**). Durch Wechsel des Isocyanides von Isocyanoessigsäureethylester (**163**) auf *tert*-Butylisocyanid (**168**) wurde das gebildete Diketopiperazin destabilisiert und dadurch die Bildung des Oxomorpholins **169** begünstigt (**Schema 56**).



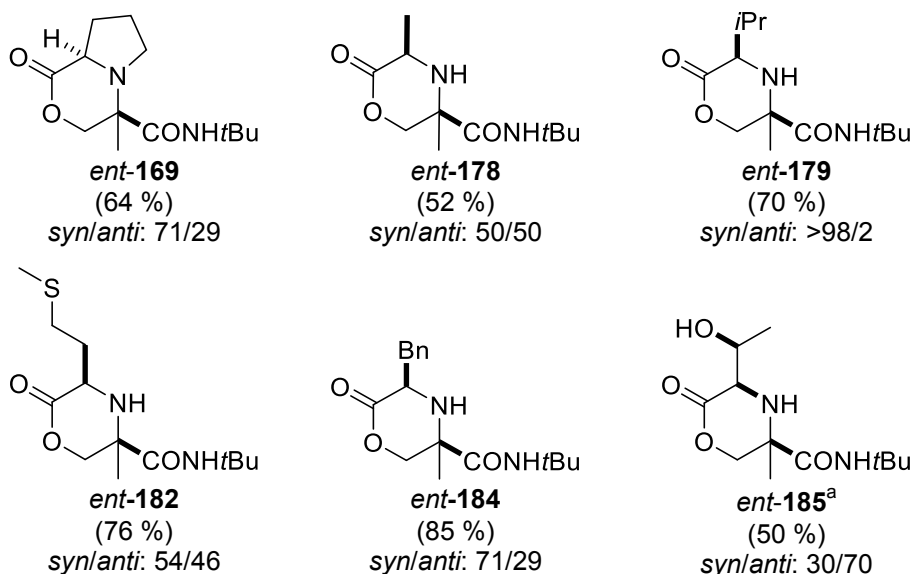
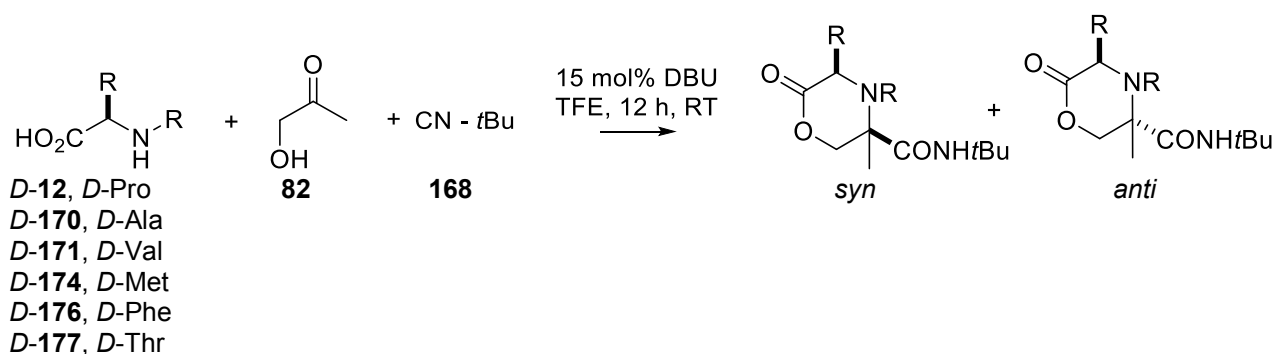
Schema 56: Multikomponentenreaktion von Hydroxyaceton (**82**) mit *L*-Prolin (**12**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**).

Diese Reaktion wurde anschließend mit verschiedenen neutralen Aminosäuren durchgeführt (**Schema 57**). Die entsprechenden 2-Oxomorpholine **169-185** wurden in hohen Ausbeuten isoliert. Bei Einsatz saurer oder basischer Aminosäuren wurden keine Produkte beobachtet, selbst nach vorheriger Neutralisierung durch ein Äquivalent Base oder Säure. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf die Stereoselektivität zu legen. Während bei Verwendung beta-unverzweigter Aminosäuren (Alanin (**170**), Methionin (**174**)) keine Selektivität beobachtet wurde, werden bei Valin (**171**) oder Isoleucin (**172**) ausschließlich die *syn*-konfigurierten Oxomorpholine **179/180** erhalten. γ -verzweigte Aminosäuren wiesen eine schwache *syn*-

Selektivität auf. Die Verwendung von *L*-Threonin (**177**) führte zu einer Bevorzugung des *anti*-konfigurierten Produktes **185**. Die Ergebnisse konnten durch Verwendung ausgewählter unnatürlicher Aminosäuren reproduziert werden, wobei das jeweilige Enantiomer aus der natürlichen Reihe isoliert wurde (**Schema 58**).⁷²



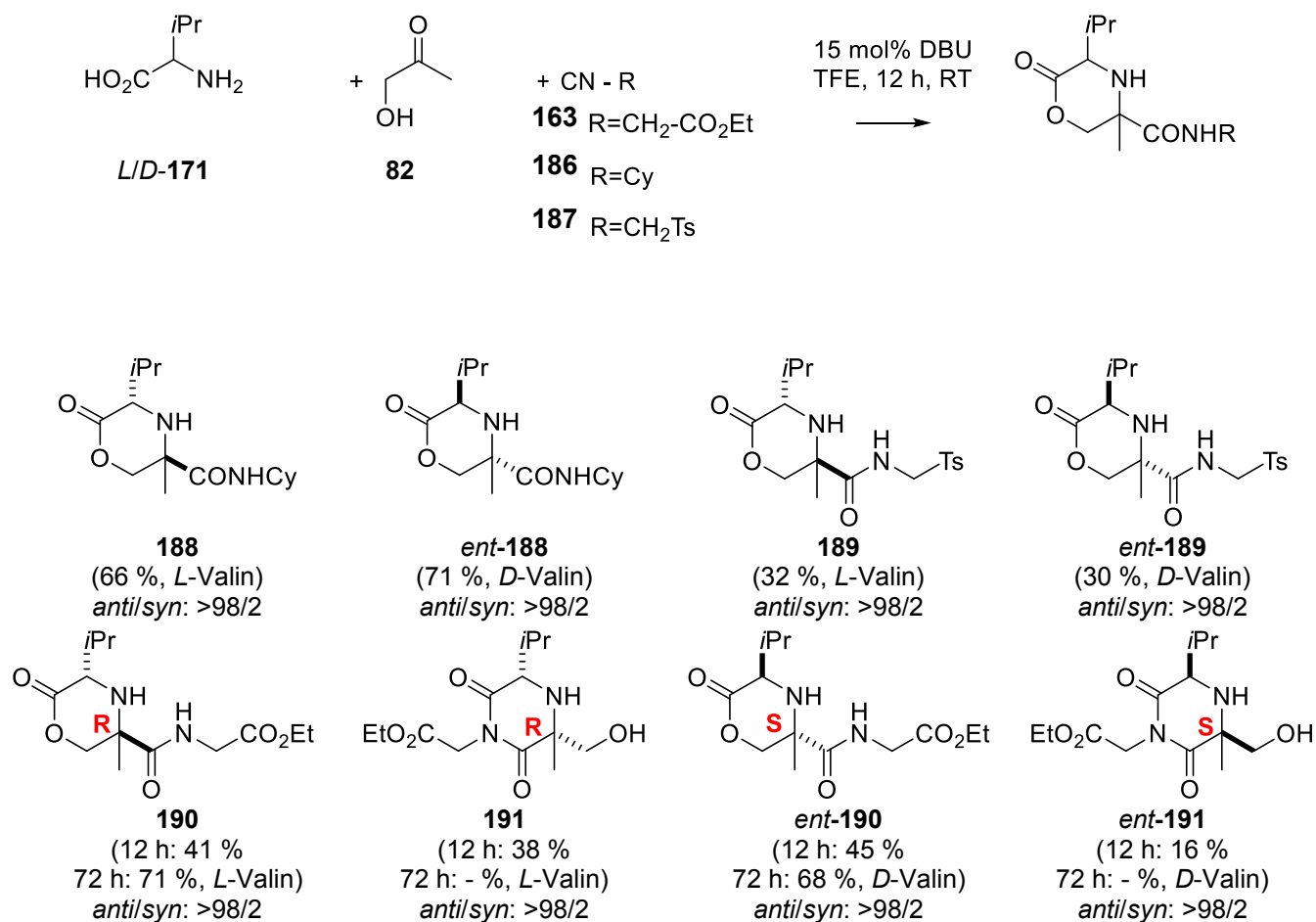
Schema 57: Multikomponentenreaktion von Hydroxyacetone (**82**) mit *L*-Aminosäuren **12/170-177**. ^a Aufgrund des zweiten stereogenen Zentrums von Threonin und Isoleucin wurden andere Diskriptoren verwenden.



Schema 58: Multikomponentenreaktion von Hydroxyaceton (**82**) mit *D*-Aminosäuren. ^a Aufgrund des zweiten stereogenen Zentrums von Threonin wurden andere Diskriptoren verwendet.

In einer weiteren Reihe wurden verschiedene Isocyanide eingesetzt (**Schema 59**). In diesen Reaktionen wurde *L/D*-Valin (**171**) als Aminosäure verwendet. Bei Verwendung der Isocyanide Cyclohexylisocyanid (**186**), Toluolsulfonylisocyanid (**187**) und Isocyanoessigsäureethylester (**163**) wurde eine Präferenz der Bildung der *anti*-konfigurierten Produkte **188-191** beobachtet. Obwohl zwischen dem *tert*Butyl- **168** und dem Cyclohexylsubstituenten **186** nur ein kleiner sterischer Unterschied besteht, wird eine komplette Umkehr der Selektivität beobachtet. Dies konnte sowohl mit *L*-, als auch mit *D*-Valin (**171**) beobachtet werden. Die entsprechenden Produkte für Reaktionen mit Cyclohexylisocyanid (**186**) und Isocyanoessigsäureethylester (**163**) konnten in guten Ausbeuten erhalten werden. Die entsprechenden Oxomorpholine **189** bei Einsatz von Toluolsulfonylisocyanide (**187**) hingegen wurden nur mit moderaten Ausbeuten isoliert. Wie schon in den Voruntersuchungen wurden bei Reaktionen mit Isocyanoessigsäureethylester (**163**) neben dem Oxomorpholin **190** auch das Diketopiperazin **191** isoliert. Die Verhältnisse konnten über die Dauer der Reaktion gesteuert

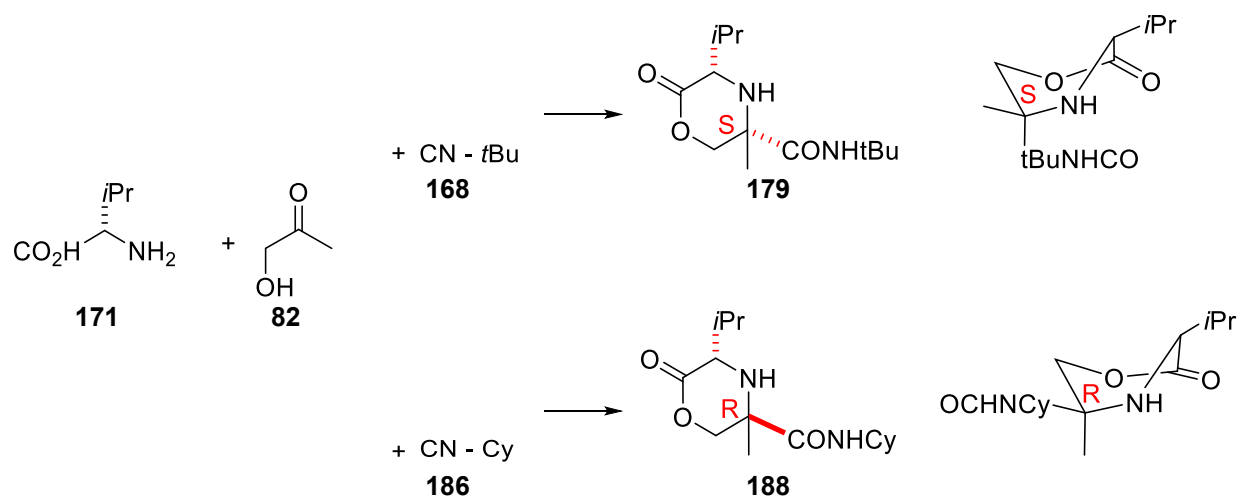
werden. Während nach 12 h das gleiche Verhältnis von Diketopiperazin **191** zu Oxomorpholin **190** gebildet wurde, wurde nach 72 h ausschließlich das Oxomorpholin **190** isoliert. Während der intramolekularen Umlagerung von einer Amid-Bindung zu einem Laktone bleibt die Konfiguration des C-Gerüsts in beiden Molekülen gleich. Die Ergebnisse von *L*-Valin (**171**) konnten mit *D*-Valin (*D*-**171**) wiederholt werden.



Schema 59: Multikomponentenreaktion von *L*- oder *D*-Valin (**171**) mit Hydroxyacetone (**82**) und verschiedenen Isonitrilen **163/186/187**.

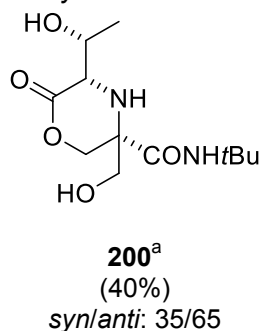
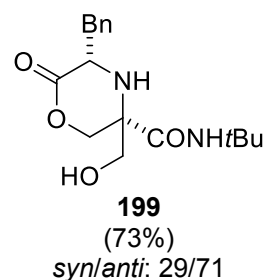
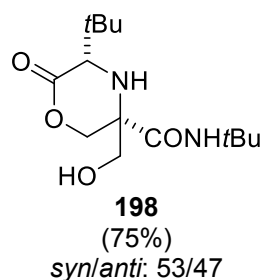
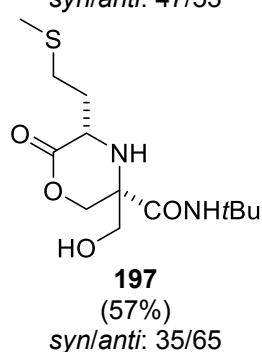
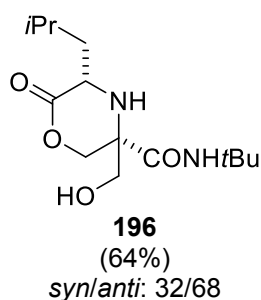
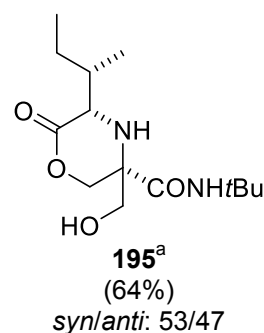
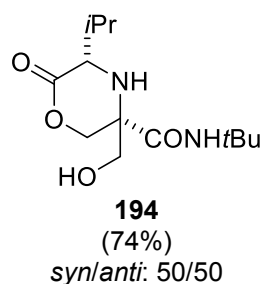
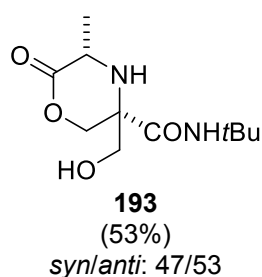
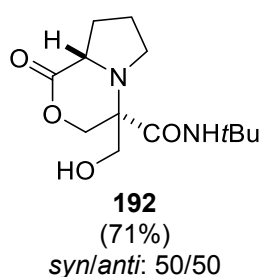
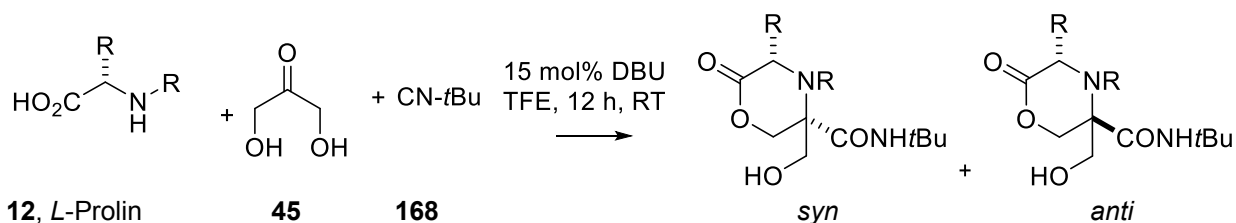
Die Konfiguration der Produkte aus dieser Reihe steht in starkem Kontrast zu den Ergebnissen mit *tert*Butylisocyanid (**168**). Bei Einsatz des sterisch anspruchsvollen *tert*Butylisocyanids (**168**) wird der Amid-Substituent in die *syn*-Konfiguration geführt. Das deutet auf die Bevorzugung der axialen Position des *tert*Butyl-Amids am quaternären Stereozentrum hin, wenn *L*-Valin (**171**) als Aminosäure eingesetzt wird. Dadurch wird das quaternäre Zentrum in der *S*-Konfiguration generiert. Bei Verwendung von *D*-Valin (*D*-**171**) erhält man das *R*-konfigurierte Produkt. Im Gegensatz dazu, führt der Einsatz von sterisch weniger anspruchsvollen Isocyaniden **163/186/187** (Ac, Cy, Tos) zur äquatorialen Position des Amid-Restes, was der *anti*-Konfiguration entspricht (*R*-Konfiguration mit *L*-Valin (**171**) und *S*-Konfiguration mit *D*-Valin (*D*-**171**)). Verwendung verschiedener Isocyanide kann also

als „Schalter“ verwendet werden, um gewünschte Konfigurationen zu erzeugen (**Schema 60**).



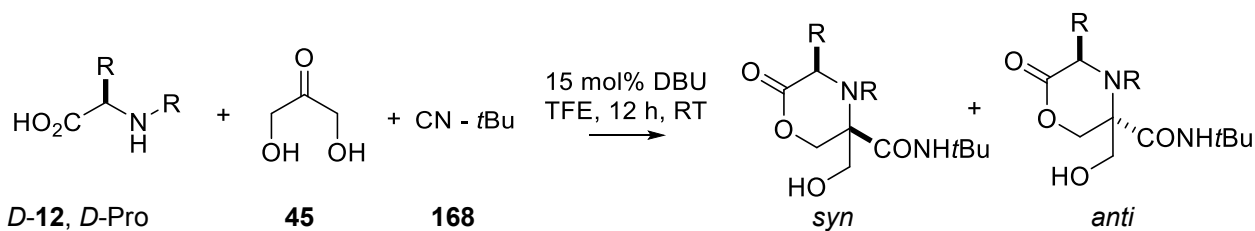
Schema 60: Stereochemische Ergebnisse der Multikomponentenreaktion von *L*-Valin (**171**) und Hydroxyacetone (**82**) mit tert-Butyl- (**168**) oder Cyclohexylisocyanid (**186**).

Nach den Untersuchungen mit Hydroxyacetone (**82**) wurde Dihydroxyacetone (**45**) den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt. Die erwarteten Oxomorpholine konnten zwar mit hohen Ausbeuten isoliert werden, aber im Gegensatz zur vorherigen Reihe wurden geringe bis gar keine Stereoselektivitäten beobachtet (**Schema 61**). Die *syn*- bzw. *anti*-konfigurierten Produkte wurden mit einem Verhältnis von 1/1 bzw 7/3 isoliert.

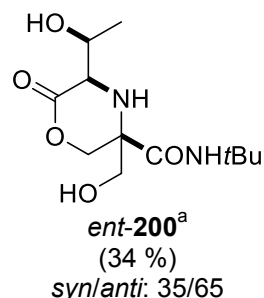
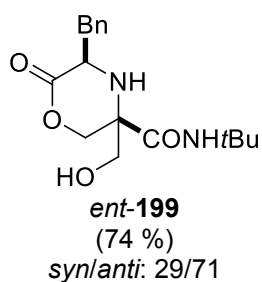
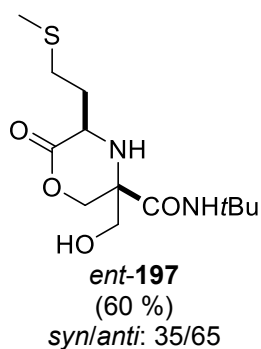
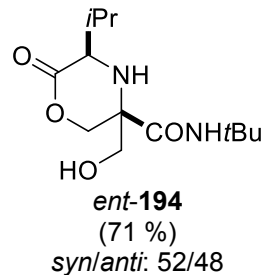
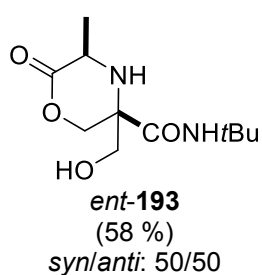
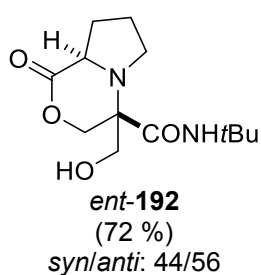


Schema 61: Multikomponentenreaktion von Dihydroxyacetone (**45**) und tert-Butylisocyanid (**168**) mit *L*-Aminosäuren **12**, **170-177**. ^a Aufgrund des zweiten stereogenen Zentrums von Threonin und Isoleucin wurden andere Diskriptoren verwendet.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Verwendung der *D*-konfigurierten Aminosäuren beobachtet. Wieder wurden die Produkte in hohen Ausbeuten erhalten. Allerdings wurde nur eine geringe Stereoselektivität detektiert (**Schema 62**).

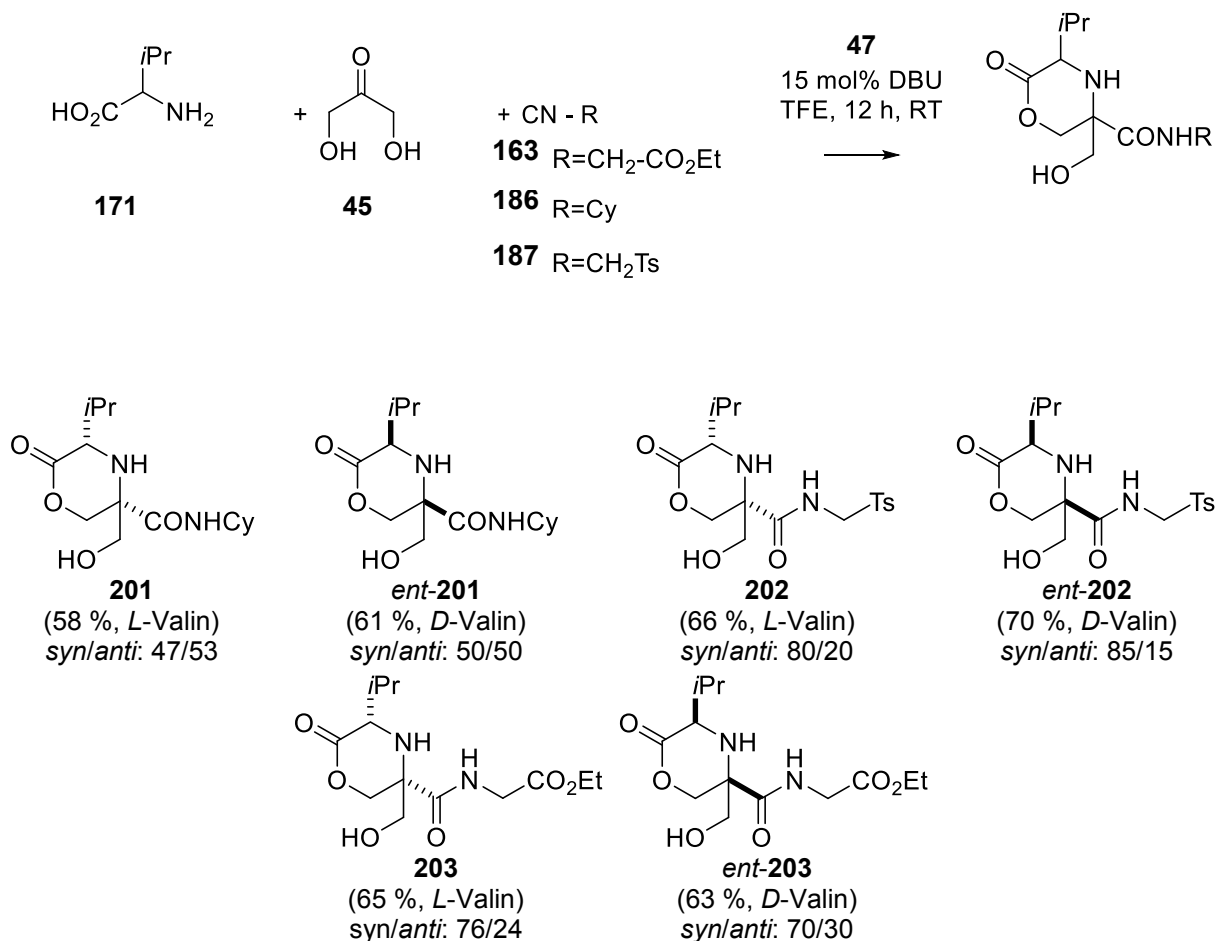


D-**12**, *D*-Pro
D-**170**, *D*-Ala
D-**171**, *D*-Val
D-**174**, *D*-Met
D-**176**, *D*-Phe
D-**177**, *D*-Thr



Schema 62: Reaktionen von *D*-Aminosäuren mit Dihydroxyaceton (**45**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**). ^a Aufgrund des zweiten stereogenen Zentrums von Threonin wurden andere Diskriptoren verwendet.

Auch Wechsel des Isocyanids zu den sterisch weniger anspruchsvollen Cyclohexyl-, Tosyl-, Ethylacetat-Substituenten **163/186/187** änderte nichts an der vergleichsweise geringen Stereoselektivität (**Schema 63**). Im Falle der Reaktion mit Isocyanoessigsäureethylester (**163**) konnte kein Diketopiperazin isoliert werden.



Schema 63: Multikomponentenreaktion von *L*- oder *D*-Valin (**171**) und Dihydroxyaceton (**45**) mit verschiedenen Isonitrilen **163/186/187**.

Die in diesen Reihen erhaltenen Ergebnisse unterstützen den in Schema 54 dargestellten Mechanismus. Die Diastereoselektivität in diesen Reaktionen wird durch den initialen *Re*- oder *Si*-Seitenangriff des Isonitriles an das Imin festgelegt. Da im Falle des Dihydroxyacetons (**45**) kein Stereozentrum gebildet wird, führt nur der darauffolgende Zyklisierungsprozess zu einem chiralen Zentrum.

7.3. Strukturaufklärung

Die Produkte der Mehrkomponentenreaktionen liegen im Gegensatz zu den vorherigen Kohlenhydratstrukturen nicht in einer Sessel-Konformation vor, sondern in einer Wannenkonformation (**Abbildung 17**). Hinweise darauf findet man durch NOE-Experimente.

anti-Konfiguration: Starker NOEeffekt zwischen $\text{CH}_3\text{-H}_1$ and $\text{H}_2\text{-H}_3$. Eine NO-Kopplung zwischen $\text{CH}_3\text{-H}_2$ wurde nicht beobachtet.

syn-Konfiguration: Starke NOEeffekte zwischen $\text{CH}_3\text{-H}_1$ and $\text{CH}_3\text{-H}_2$ and $\text{H}_2\text{-H}_3$.

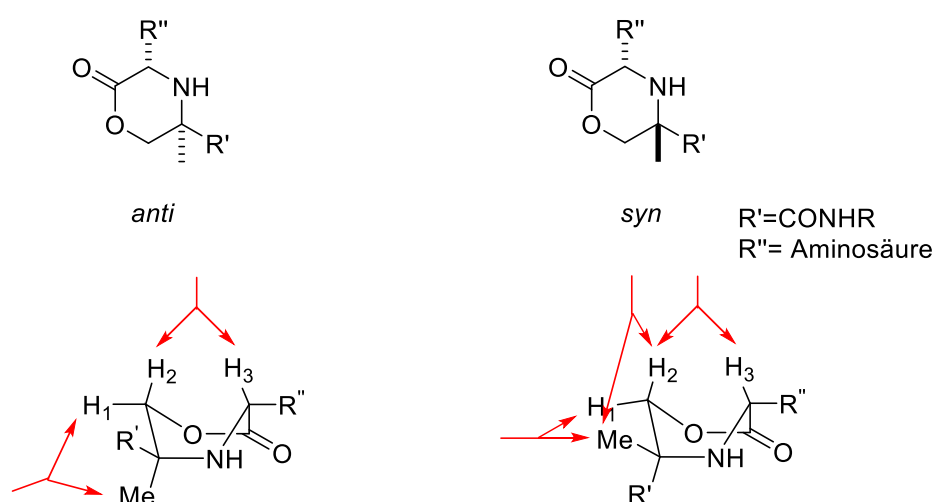


Abbildung 17: NOEeffekte der *syn*- und *anti*-konfigurierten Ugi-Multikomponentenprodukte.

Als Beispiele dienen hierfür die Analyse der NMR-Spektren des *syn*- und *anti*-konfigurierten Produktes *ent*-182 (**Abbildung 18/19**)

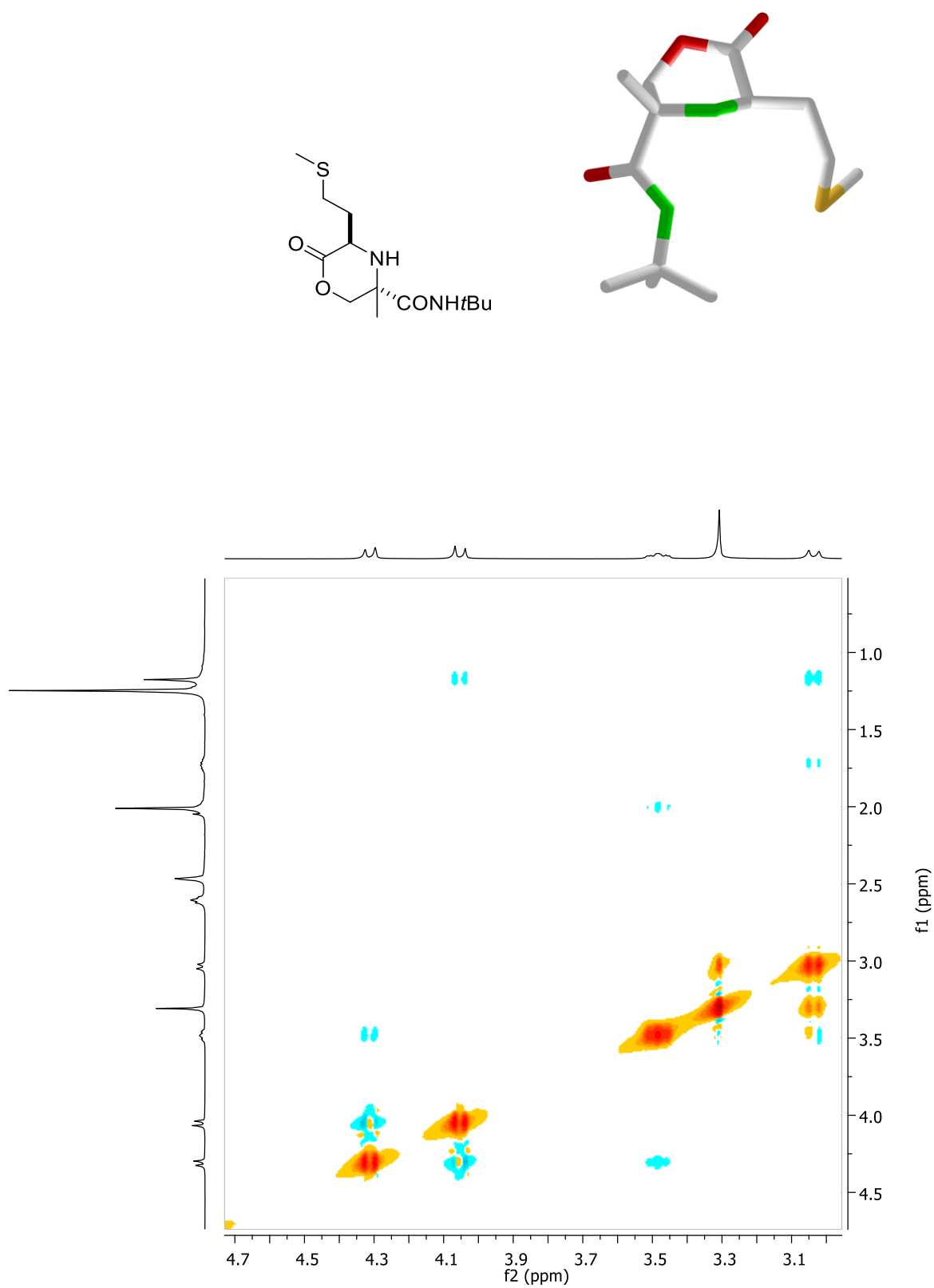


Abbildung 18: NOE-Spektrum und Röntgenkristallstruktur von *anti-ent-182*.

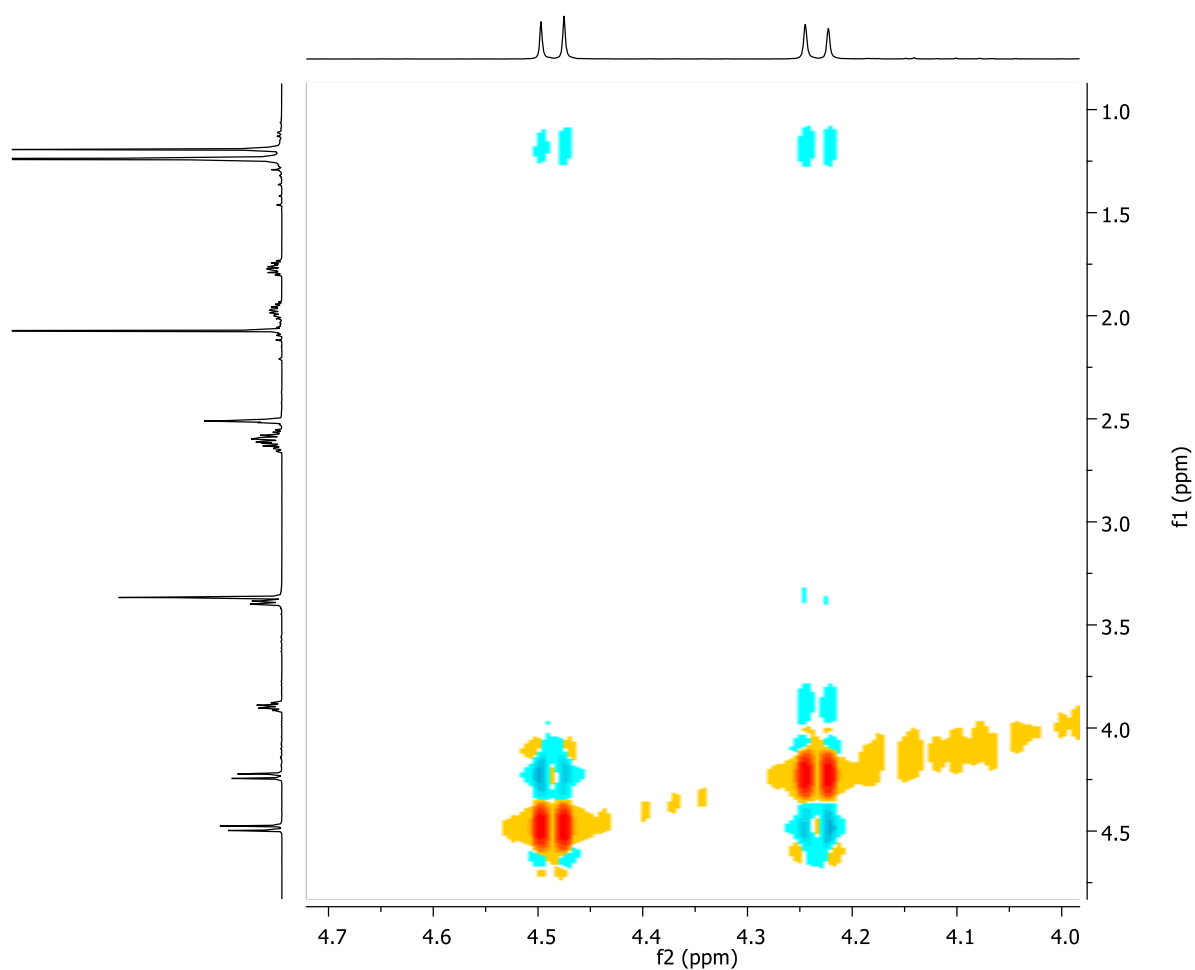
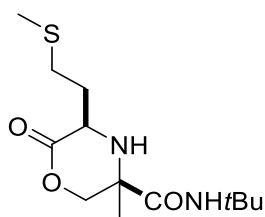


Abbildung 19: NOE-Spektrum von *syn-ent-182*.

Die absolute Konfiguration des *anti*-konfigurierten Produktes *ent-182* wird zusätzlich zum NOE-Experiment durch Röntgenkristallstrukturspektroskopie bewiesen.

Auch das jeweilige *anti*-Produkt aus *L*-Leucin **181** und *D*-Phenylalanin *ent-184* konnten durch Röntgenkristallanalyse eindeutig bestimmt werden (**Abbildung 20**).

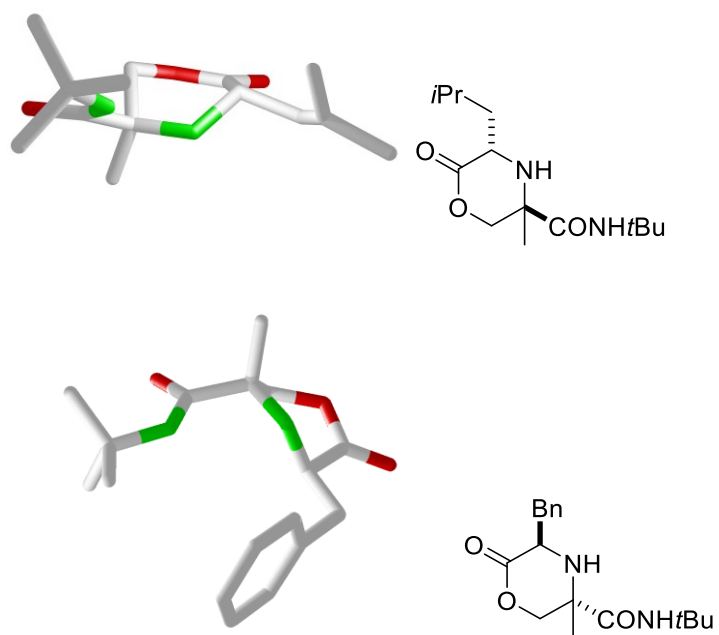
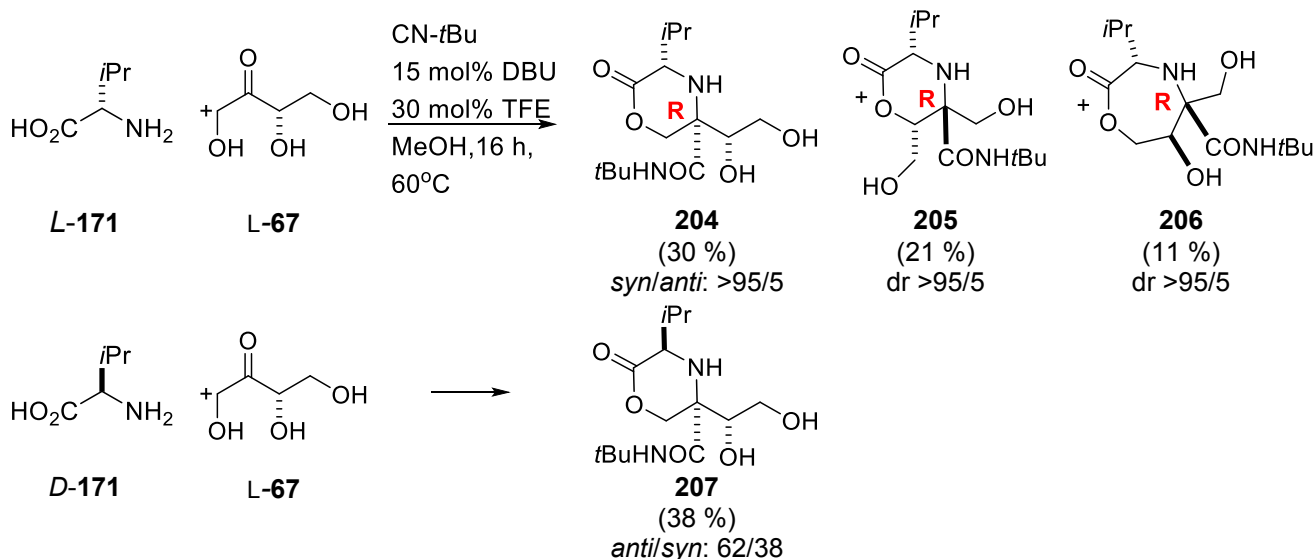


Abbildung 20: Röntgenkristallstrukturen der *anti*-konfigurierten Produkte **181** und *ent*-**184**.

7.4. Mehrkomponentenreaktionen mit ungeschützten Ketosen

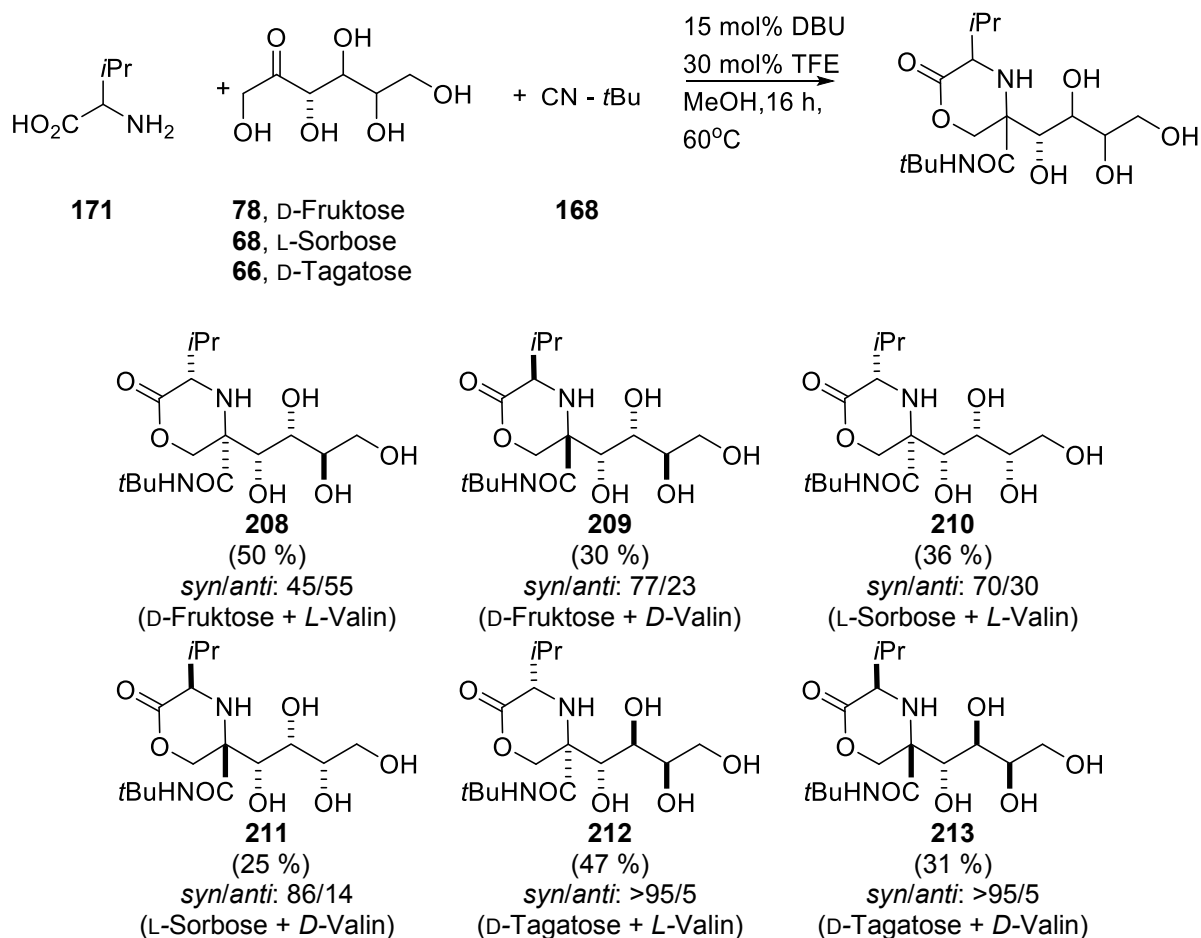
Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu illustrieren, wurde L-Erythrose (**67**) mit L-Valin (**171**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**) umgesetzt (**Schema 64**). Aufgrund mangelnder Löslichkeit der Kohlenhydrate in TFE, musste Methanol als Lösungsmittel eingesetzt werden und Trifluorethanol sowie DBU **47** in katalytischen Mengen beigelegt werden. Nach 16 h Rühren bei 70 °C unter Rückflussschaltung konnte eine Mischung der ausschließlich *R*-konfigurierten Oxomorpholine **204/205** zusammen mit dem 7-Ringlaktone **206** isoliert werden (Ausbeute 62 %). Diese Ergebnisse unterstützen den *Si*-Seiten Angriff des Isocyanides **168** an die Imin-Struktur der L-Erythrose (**67**). Die verschiedenen Produkte entstehen durch Laktonisierung der drei verschiedenen Hydroxy-Gruppen. Das quartäre Stereozentrum wurde durch diese Cyclisierungen nicht beeinflusst. Der Einsatz von *D*-Valin (*D*-**171**) mit L-Erythrose (**67**) führte zu komplett unterschiedlichen Ergebnissen. Ein Gemisch aus dem *syn/anti*-Produkt **207** (38/62) wurde nur in geringeren Ausbeuten (38 % gegenüber 62 %) isoliert. Diese signifikanten Unterschiede können als matched/mismatched-Fälle beschrieben werden. Während L-Valin (**171**) mit L-Erythrose (**67**) einen matched-Fall ergibt, führen unnatürlich konfiguriertes Valin (*D*-**171**) und L-Erythrose (**67**) zu einem mismatched-Fall.



Schema 64: Multikomponentenreaktion von *D*- oder *L*-Valine (**171**) und L-Erythrose (**67**) mit *tert*-Butylisocyanid (**168**).

Neben L-Erythrose (**67**) wurden im nächsten Schritt Ketohexosen als Edukte verwendet (**Schema 65**). Die natürlichen Kohlenhydrate D-Fruktose (**78**), L-Sorbose (**68**) und

D-Tagatose (**66**) wurden mit *L*- und *D*-Valin (**171**) unter denselben Bedingungen wie *L*-Erythrose (**67**) umgesetzt.

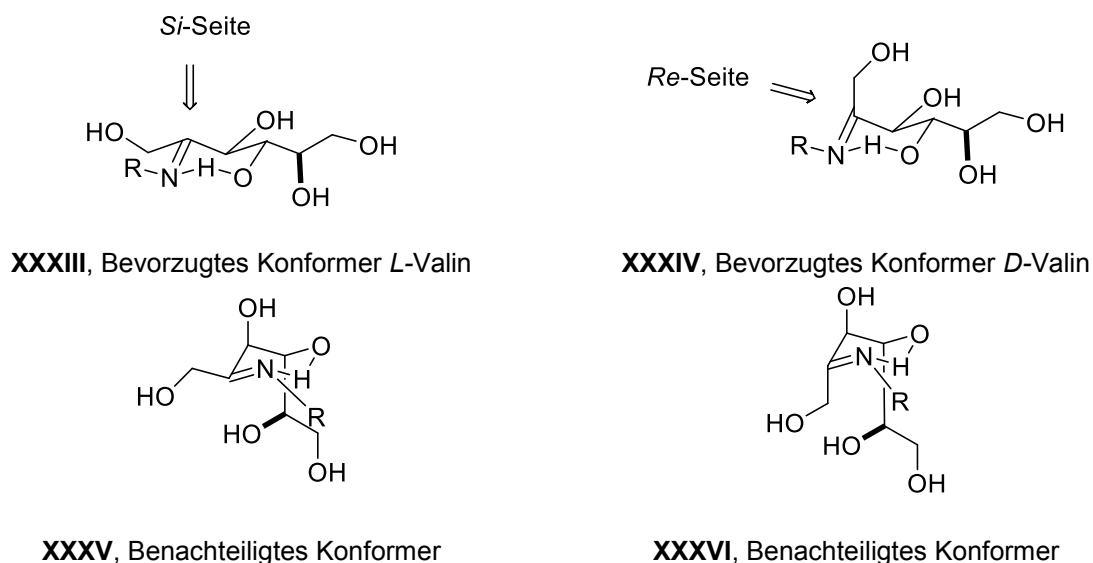


Schema 65: Multikomponentenreaktion ungeschützter Ketosen **78/68/66** mit *D*- oder *L*-Valin (**171**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**).

Matched- und mismatched-Fälle konnten wie bei der *L*-Erythrose (**67**) festgestellt werden. Bei Verwendung von *D*-Valin (*D*-**171**) konnte in jedem Fall eine Verringerung der Ausbeute beobachtet werden. Nur ungefähr 60 % der Ausbeute der *L*-Valin Reihe wurden isoliert. Im Gegensatz dazu, erhöhte die Verwendung von unnatürlich konfigurierten Valin (*D*-**171**) die Selektivität zu den *syn*-konfigurierten Produkten.

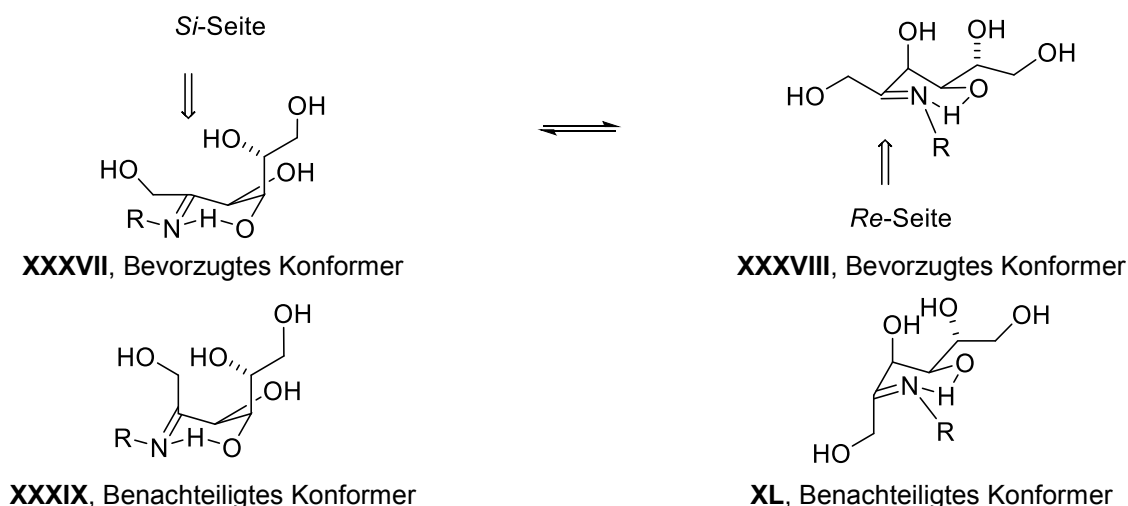
Bei Verwendung von D-Tagatose (**66**) wurde in beiden Fällen nur ein einziges Stereoisomer **212/213** isoliert. Das Imin-Intermediat **XXXIII** sollte nach Evaluierung aller möglicher Konformere das bevorzugte Intermediat mit *L*-Valin (**171**) sein. Ein *Si*-Seiten Angriff ohne sterische Hinderung erzeugt das *syn*-konfigurierte Produkt **212** (*syn/anti* >95/5). Im umgekehrten Fall wird das Intermediat **XXXIII** durch den großen Rest des *D*-Valins (*D*-**171**) in das Intermediat **XXXIV** überführt, da ein Angriff des Isocyanides an das Intermediat **XXXIII** nicht möglich ist. Ein ungehinderter *Re*-Seiten Angriff ergibt das *syn*-konfigurierte

Produkt **213** (**Schema 66**). Die Intermediate **XXXV/XXXVI** sind aufgrund der sterischen Hinderung des axialen C4-Substituenten benachteiligt.



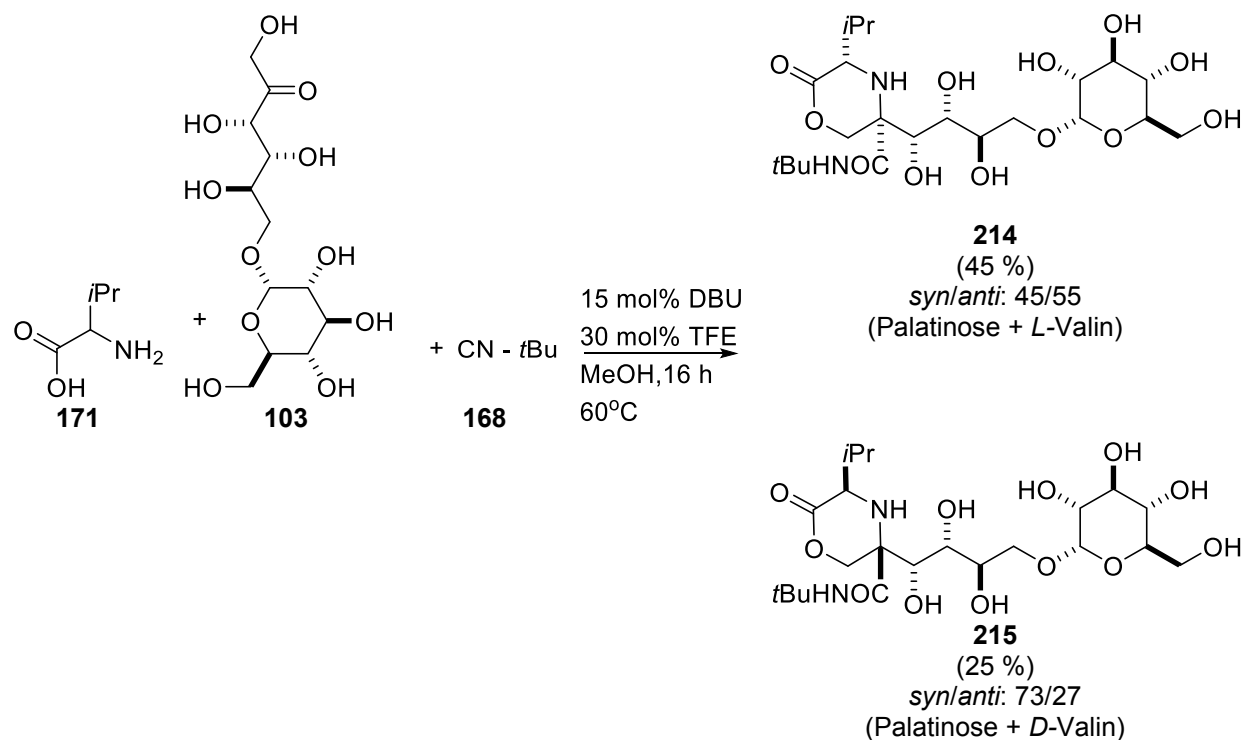
Schema 66: Stereochemische Modelle der Multikomponentenreaktion von D-Tagatose (**66**) mit *L*- oder *D*-Valine (**171**).

Verglichen mit der D-Tagatose (**66**) nimmt der C4-Substituent der D-Fruktose (**78**) eine axiale Position ein (**XXXVII**). Um diese benachteiligte Konformation zu vermeiden, wechselt Intermediat **XXXVII** zur Struktur **XXXVIII** und bildet mit dieser ein Gleichgewicht (**Schema 67**). Der *Re*-Seitenangriff wird anschließend durch den sterischen Anspruch des *L*-Valins (**171**) beeinflusst. Als Ergebnis wurde ein Gemisch aus den *syn*- und *anti*-konfigurierten Produkten **208** isoliert (*syn/anti* 45/55). Diese Überlegungen wurden durch den Einsatz von *D*-Valin unterstützt. Eine Zunahme der Stereoselektivität zum *syn*-konfigurierten Produkt **209** wurde durch die Abwesenheit der sterischen Hinderung des *L*-Valins (**171**) beobachtet. (D-Fruktose: 45/55 -> 77/23 ; L-Sorbose: 70/30 -> 86/14).



Schema 67: Stereochemische Modelle der Multikomponentenreaktion von D-Fruktose (**78**) mit *L*- oder *D*-Valine (**171**). R = Valin

Abschließend, um die Anwendung dieser Reaktion zu verdeutlichen, wurde Palatinose (6-O-(α -D-Glucopyranosyl)-D-Fruktose) (**103**) mit *D*- und *L*-Valin (**171**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**) umgesetzt. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wurde durch die D-Fruktose-Einheit bestimmt. Dadurch wurden ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten wie in der D-Fruktose-Reihe erhalten (**Schema 68**, Vergleich **208/209** mit **214/215**).



Schema 68: Multikomponentenreaktion von Isomaltulose (**103**) mit *D*- oder *L*-Valine (**171**) und *tert*-Butylisocyanid (**168**).

7.5. Zusammenfassung

Die hier dargestellte Methode zur Synthese von kettenverlängerten Ketosen ist neu. Der einfache Zugang zu Glykopeptid-ähnlichen Strukturen, inklusive der stereochemischen Kontrolle durch gezielte Wahl des Kohlenhydrates und des Isocyanides ermöglicht die Konstruktion neuartiger Biomimetika. Es kann daher vermutet werden, dass diese Reaktion durch intensive Untersuchung der Mehrkomponentenreaktion großes Interesse in der Biochemie haben wird.

8. Dual-Fluoreszente pH Sonde zur kovalenten Bindung an Proteinen

8.1. Einleitung

Xanthen-basierte ratiometrische pH-Sonden werden ausgiebig in der pH-Untersuchung von Zellen und Proteinoberflächen verwendet.⁷³ Fluorescein Derivate sind die am meisten verwendeten Fluorophore (z.B. das auf Wasserlöslichkeit optimierte BCECF (**216**), **Abbildung 21**).⁷⁴ Allerdings ist nur deren Emissionsintensität von der Protonierung betroffen und nicht deren Emissionswellenlänge, so dass ps-zeitaufgelöste Messungen des Fluoreszenzabfalls für quantitative Aussagen benötigt werden. Für schnelle bildgebende Analysen wäre ein Farbstoff optimal, der die Population der protonierten und deprotonierten Spezies durch zwei verschiedene Wellenlängen darstellen würde. Diese Unterscheidung kann durch Seminaphthorhodafluor-Derivate, wie das Carboxy-SNARF (**217**), getroffen werden.⁷⁵ Vorteile dieses Farbstoffes beinhalten ein weites Anregungsspektrum, Fluoreszenz der protonierten und deprotonierten Form und ein pK_a im Bereich von physiologischen Bedingungen.

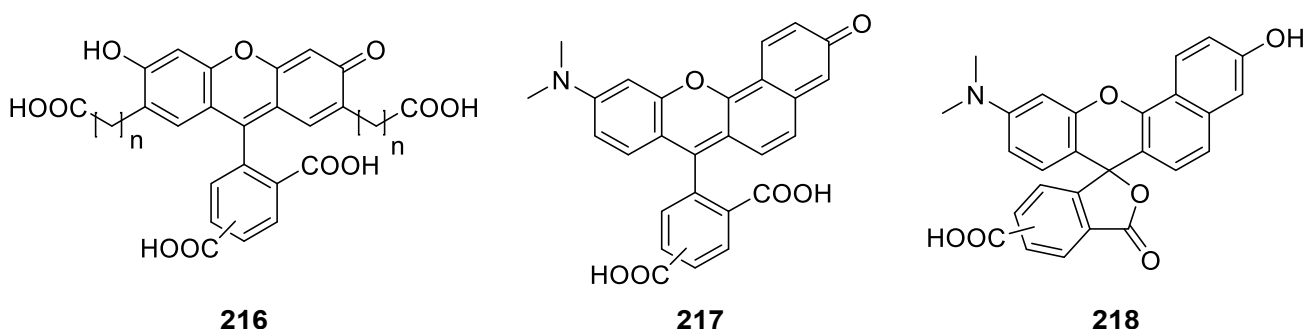


Abbildung 21: Struktur von BCEFC (**216**) und 5'/6'-Carboxy-SNARF **217/218**.

Viele Nachteile in der momentanen Literatur verhindern den allgemeinen Gebrauch von SNARF-Sonden. Beispiele hierfür sind z.B:

- Geringe Ausbeute/Selektivität der Synthese und Isolierung der 5'/6' Carboxy-Gruppe als Gemisch. Wichtig zu erwähnen ist der Gebrauch der Mischung in der gängigen Literatur^{75b, 75d, 75g, 75h, 75j, 76}
- Verfügbare spektrale und photophysikalische Daten sind weniger ausführlich als für Fluorescein. Beispielsweise wurde für diesen Farbstoff Unterschiede in der 5'/6' Form festgestellt. Für SNARF **217** wurde eine solche Untersuchung bisher nicht durchgeführt.⁷⁷

- c) Bei höheren pH-Werten bildet die deprotonierte Carboxy-Gruppe mit dem Xanthenkörper ein farbloses Lakton **218**, wodurch ein Teil des Farbstoffes nicht mehr für Fluoreszenzuntersuchungen zur Verfügung steht.⁷⁸

Um diesen Problemen entgegenzutreten, werden in diesem Kapitel die Farbstoffe Me-SNARF (**219**), PAc-SNARF (**220**) und IA-SNARF (**221**) entwickelt, bei denen der Phenylring durch eine Methyl-Gruppe oder eine Propionsäure-Gruppe ersetzt wurde bzw. ein Iodacetamid-Linker eine kovalente Bindung zu Proteinen über einen Cystein-Rest ermöglicht (**Abbildung 22**). Die Menge an gebildetem Lakton **218** kann durch die Substitution des Carboxyphenylringes deutlich verringert werden. Außerdem wurden 5'/6'-Carboxy-SNARF **217** voneinander getrennt und ausgiebige photophysikalischen Untersuchungen an ihnen durchgeführt. Diese Farbstoffe sind für bildgebende Experimente besser geeignet als Fluorescein.^{75g, 79}

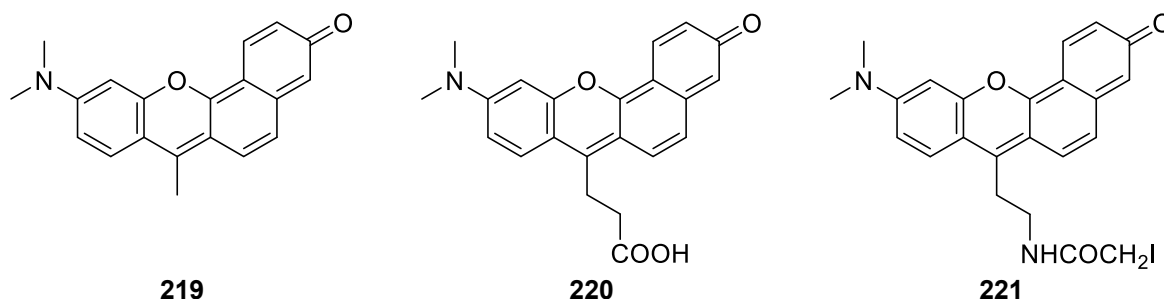
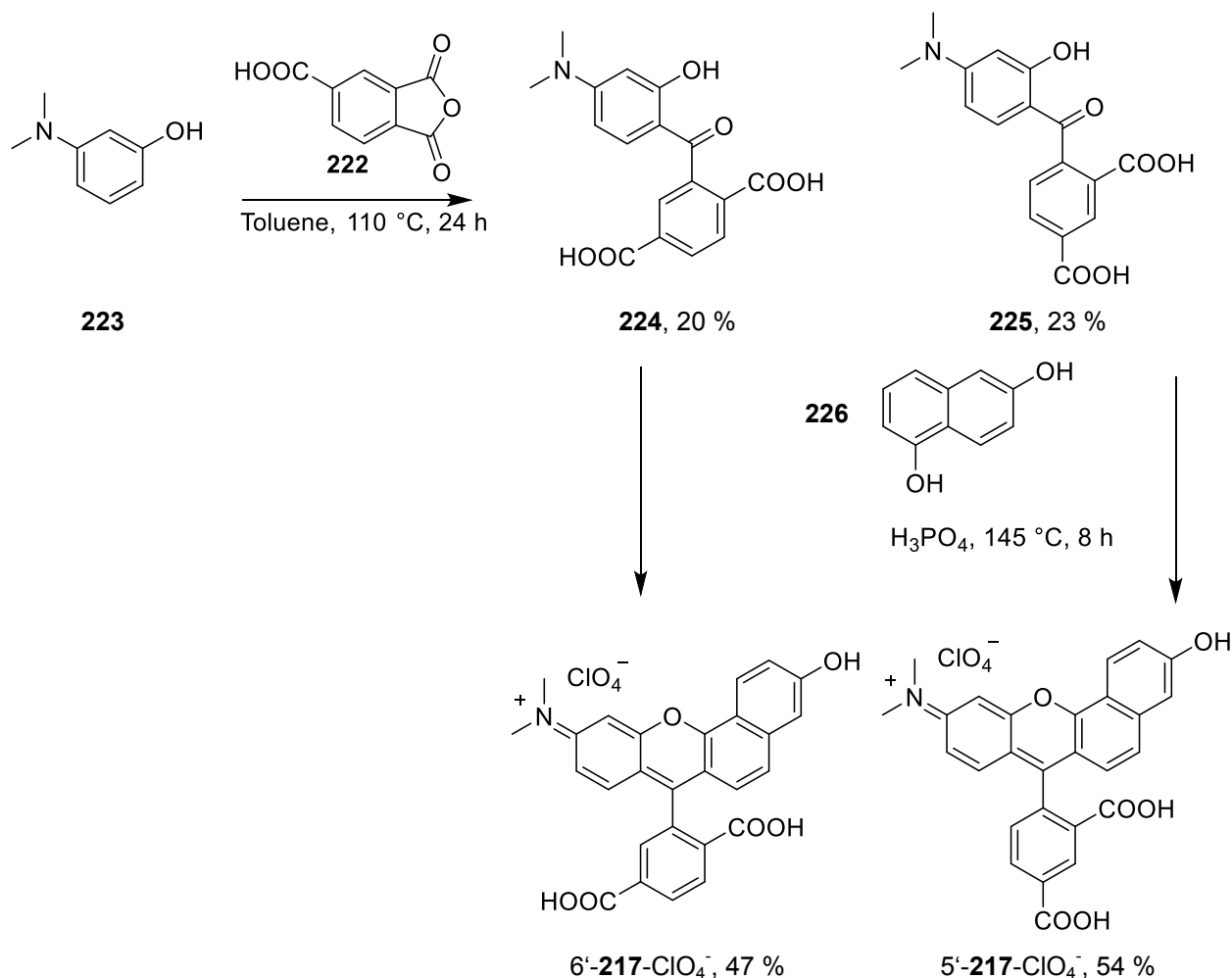


Abbildung 22: Struktur der neuen SNARF-Derivate Me-SNARF (**219**), PAc-SNARF (**220**) und IA-SNARF (**221**).

8.2. Synthese und photophysikalische Eigenschaften von Carboxy-SNARF

Die Synthese vom Carboxy-SNARF Precursor wurde mithilfe einer modifizierten Synthese von Kvach und Stepanova durchgeführt (**Schema 69**).⁸⁰ Dimethylaminophenol **223** wurde unter Rückfluss mit Trimellinsäureanhydrid (**222**) in Toluol gerührt und die erhaltene Mischung der 5' und 6' Isomere **224/225** durch Säulenchromatographie in jeweils 23 % und 20 % Ausbeute erhalten. Die getrennten Isomere wurden anschließend, nach der Durchführung von Poronik *et al.*, zusammen mit 1,6-Dihydroxynaphtalen (**226**) in ortho-Phosphorsäure bei 145 °C für 6 h gerührt.⁸¹ Nach Zugabe einer LiClO₄-Lösung bildete sich ein dunkelroter Niederschlag der entsprechenden 5'- und 6'-Carboxy-SNARFs **217** als Perchloratsalz. Die Kristalle wurden durch zweifache Umkristallisation aus Ethanol und Essigsäure gereinigt um reines 5' (54 % Ausbeute) und 6' (47 % Ausbeute) Carboxy-SNARF **217** zu erhalten. NMR Analyse der Produkte in DMSO mit 2 % DCI ermöglichten eine eindeutige Analyse der sauren Form. Verwendung von MeOD oder DMSO ohne DCI als Lösungsmittel ergab immer ein Gemisch der verschiedenen möglichen Formen.



Schema 69: Synthese von 5' und 6' separiertem Carboxy-SNARF (**217**).

Die Absorption der Regioisomere 5'- und 6'-Carboxy-SNARF **217** wurden in einem Wasser:DMSO-Gemisch (5:1 vol:vol) untersucht, indem die Farbstoffe in DMSO gelöst wurden und anschließend in wässrige pH-Standardpuffer hinzugegeben wurden. Die Spektren von 5'-SNARF und 6'-SNARF unterscheiden sich nur schwach voneinander. Allerdings lässt sich mit bloßem Auge schon ein Unterschied im Verlauf der Einzelspektren bei verschiedenen pH-Werten erkennen (**Abbildung 23**). Durch Spezies-Assoziierte-Spektren-Analyse lässt sich der Unterschied der pK_a -Werte von 0.15 bestimmen.

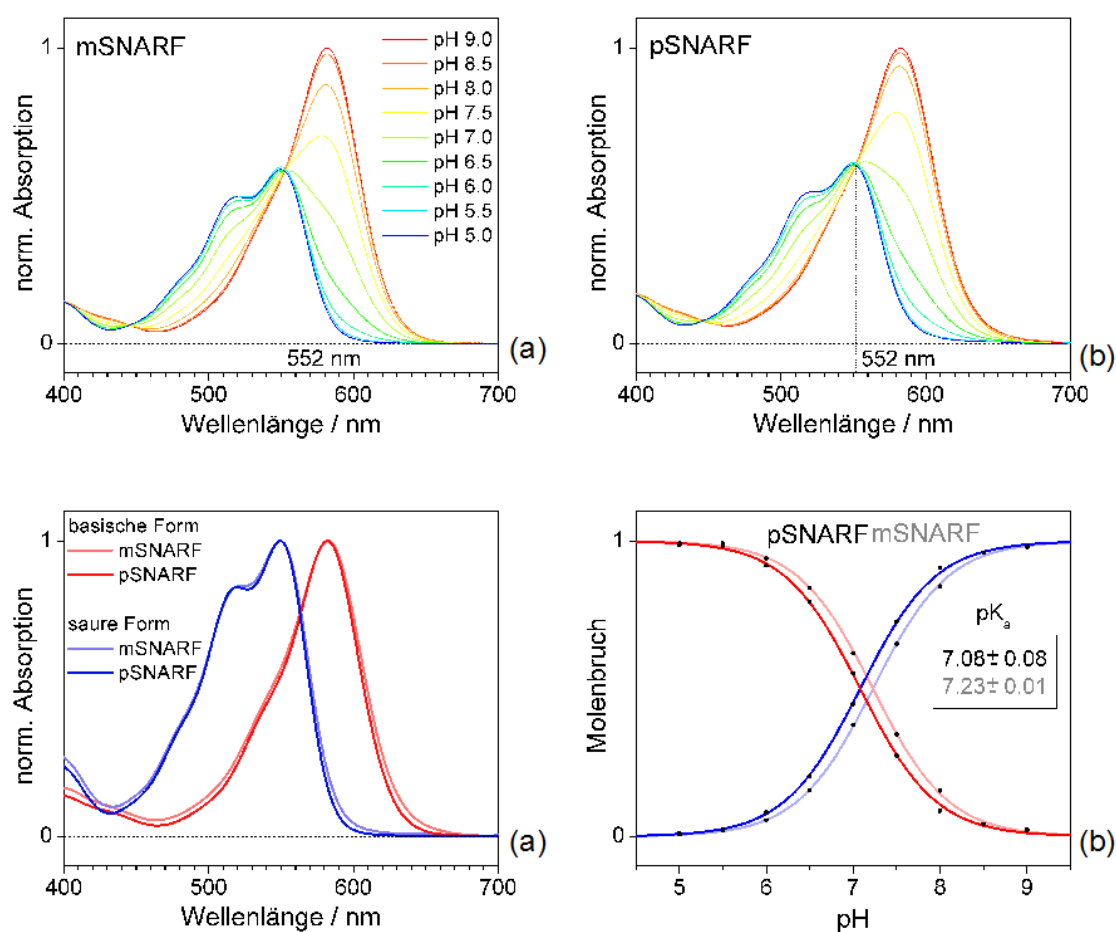
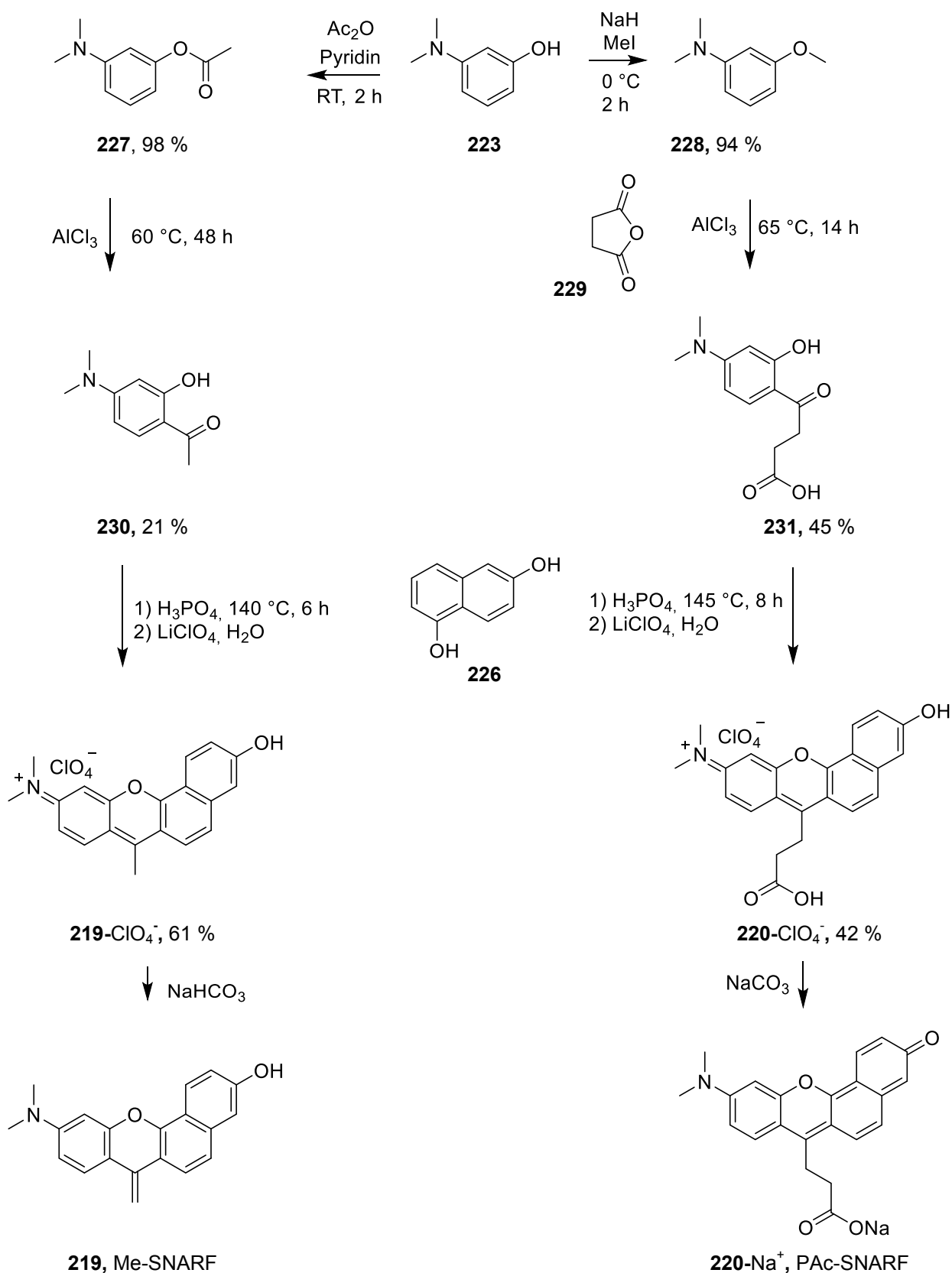


Abbildung 23: Vergleich der Absorption von 5'-Carboxy (pSNARF) und 6'-Carboxy (mSNARF)-Seminaphthorhodafluore **217** und SAS-Spektren der protonierten/deprotonierten Form.

Es kann somit gezeigt werden, dass Einsatz der Mischung aus 5'-SNARF und 6'-SNARF für präzise zeithochaufgelöste Untersuchungen ungeeignet ist, da protonierte und deprotonierte Form in einer größeren pH-Breite existieren. In pH-Wertbestimmungen durch Fluoreszenzspektroskopie geht damit unweigerlich Auflösung verloren.

8.3. Synthese und photophysikalische Eigenschaften von PAc-SNARF

Die Synthese vom PAc-SNARF Precursor **227** wurde durch Friedel-Crafts-Acylierung von Dimethylaminophenol **223** angestrebt (**Schema 70**). Um die Veresterung der Hydroxygruppe zu vermeiden, wurde diese im ersten Reaktionsschritt mit Natriumhydrid und Methyljodid in 98 % Ausbeute geschützt. Friedel-Crafts-Acylierung von Anisolen wie *N,N*-Dimethylamino-3-methoxybenzol (**227**) mit Aluminiumchlorid, Titan(IV)chlorid und Bortrichlorid sind weitläufig in der Literatur beschrieben (siehe Kapitel 8.5). Reaktion von *N,N*-Dimethylamino-3-methoxybenzol (**227**) mit 3 Äquivalenten Aluminiumchlorid suspendiert mit 1.5 Äquivalenten Bernsteinsäureanhydrid **229** in Dichlormethan ergab 4-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-4-oxobutansäure (**231**) in 45 % Ausbeute. Durch Kondensation mit 1,6-Dihydroxynaphtalen (**226**) und Aufreinigung nach Vorschrift von Carboxy-SNARF **217** konnte PAc-SNARF (**220**) als Perchlorsalz in 42 % Ausbeute isoliert werden. Das Natriumsalz wurde durch Zugabe von 1 Äquivalent 0.02 M Natriumcarbonat-Lösung in Methanol zu in Methanol gelöstem SNARF **220**-ClO₄⁻ erhalten. Nach Filtrieren der Suspension, Trocknen des Filtrats, Wiederauflösen in Wasser und Trocknen des Filtrats, wurde das saubere Natriumsalz des PAc-SNARFs **220**-Na⁺ durch waschen mit kleinen Mengen Ethanol erhalten. Synthese des Me-SNARF-Precursors **230** erfolgte durch Fries'sche Verschiebung von Acetyl-geschütztem 3-Dimethylaminophenol **227** in lösungsmittelfreiem Aluminiumchlorid bei 60 °C. Kondensation mit **226** erfolgte in ortho-Phosphorsäure bei 140 °C für 6 Stunden.



Schema 70: Synthese von Me-SNARF (**219**) und von PAc-SNARF (**220**).

Das NMR Spektrum von PAc-SNARF (**220**) in neutralem DMSO kann größtenteils zur fluoreszierenden Form mit freier Carbonsäure zugewiesen werden. Ein zweiter Zustand mit

einem Anteil von 14 % wird allerdings beobachtet (**Abbildung 24**). Für Rhodamin 101 wurde bereits von Karpiuk *et al.* und Kaneko *et al.* eine ähnliche Form beschrieben, in der eine laktonische Struktur in basischen Lösungen beobachtet wurde.^{78a, 78c} Die entsprechenden Signale verschwanden fast vollständig bei Zugabe von 2 % DCI. PAC-SNARF (**220**) wurde nun in ähnlicher Art untersucht. Nach anfänglicher Behandlung mit basischem Ionenaustauscher (IRA-410) konnte eine farblose Lösung erhalten werden. Das entsprechende Produkt muss also der laktonischen Form entsprechen. Die ¹H-NMR Signale lassen sich uneindeutig der zweiten Komponente in DMSO zuweisen. Nach Zugabe von 2 % DCI verfärbte sich die Lösung tief violett und die Signale im ¹H-NMR stimmten anschließend mit den Signalen des PAC-SNARFs in DMSO/2 % DCI überein. Die Untersuchungen von 6'-Carboxy-SNARF als Referenz zeigt einen ähnlichen Trend in DMSO und DMSO/2 % DCI mit 25 % der laktonischen Form in reinem DMSO (ohne Säurezugabe, **Abbildung 25**).

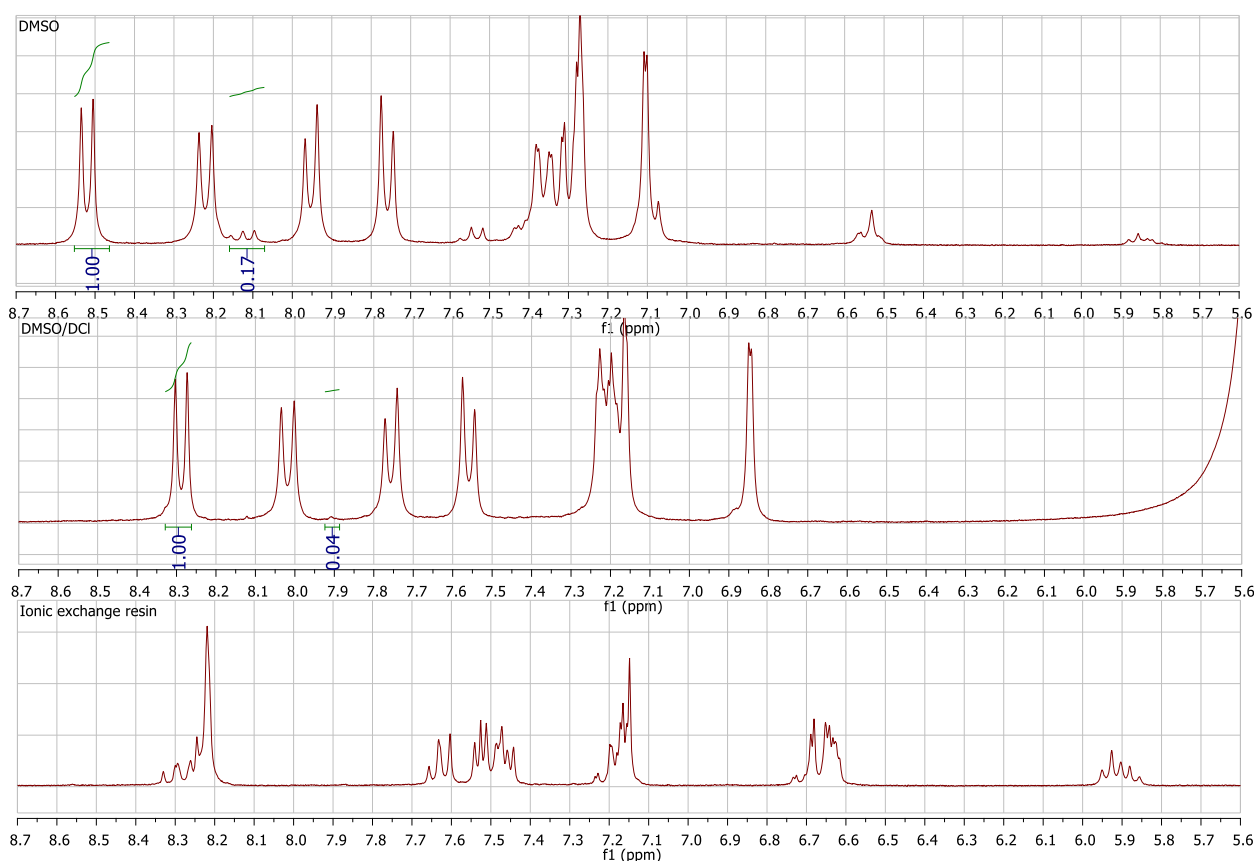


Abbildung 24: ¹H-NMR von PAC-SNARF (**220**) in DMSO (*oben*), DMSO/ 2 % DCI (*mitte*) und DMSO nach der Behandlung mit basischem Ionenaustauscher (*unten*). Die leichten Verschiebungen der chemischen Shifts sind durch die verschiedenen pH-Werte zu erklären.

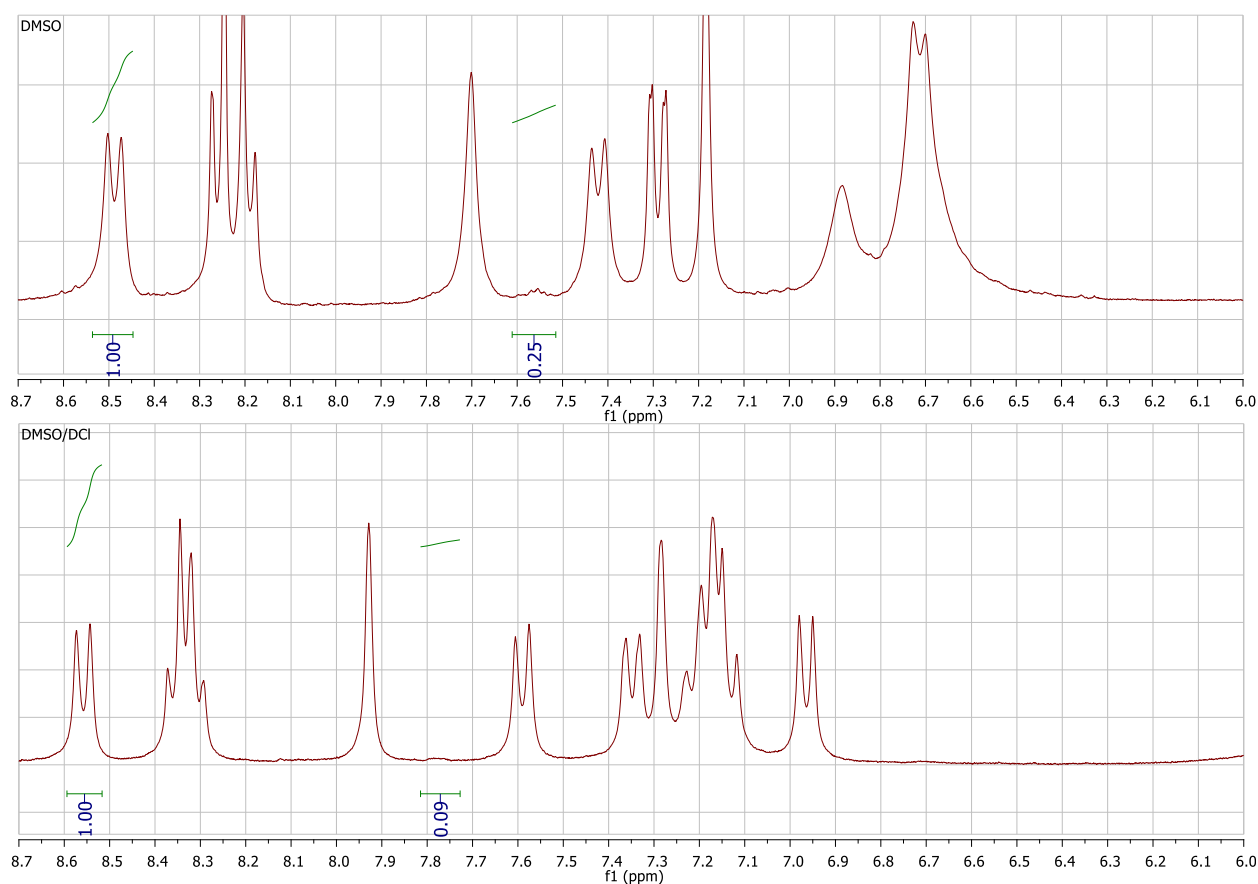


Abbildung 25: ¹H-NMR von 6'-Carboxy-SNARF 6'-217 in DMSO (oben) und in DMSO/2 % DCI (unten).

Stationäre Absorption und Emission sind in Abbildung 26 als Funktion vom pH-Wert dargestellt und zur selben Probenkonzentration skaliert. Der isosbestische Punkt wurde zu 526 nm bestimmt. Um die Fluoreszenz der protonierten Spezies zu verstärken, wurde das Molekül mit Licht der Wellenlänge 488 nm angeregt. Die Form der Spektren überlappt in großen Teilen mit den Spektren der Carboxy-SNARFs (217).

Für die Analyse wird davon ausgegangen, dass die protonierte und deprotonierte Form sich in einem Gleichgewicht im elektronischen Grundzustand befinden. Die Absorptionsspektren (**Abbildung 26a**) können dadurch in die Beiträge der beiden Grundzustände zerlegt werden um die Spezies-Assoziierten-Spektren zu erhalten. Diese werden als rote und blaue Linien in 26a dargestellt. Ihre relative Gewichtung können nach ihren Molenbrüchen x der zwei Formen beschrieben werden durch:

$$x_{red} = 10^{-pK_a} / (10^{-pK_a} + 10^{-pH}) \text{ and } x_{blue} = 1 - x_{red}. \quad (1)$$

Der Fitt zu den Daten ergibt einen pK_a von $7.55 (\pm 0.12 \text{ Standardfehler})$. Der pK_a aus den Fluoreszenzspektren (**Abbildung 26b**) lässt sich nach derselben Methode zu $7.50 (\pm 0.20)$ bestimmen. Die SAS sind in 26b als rote und blaue Linien dargestellt.

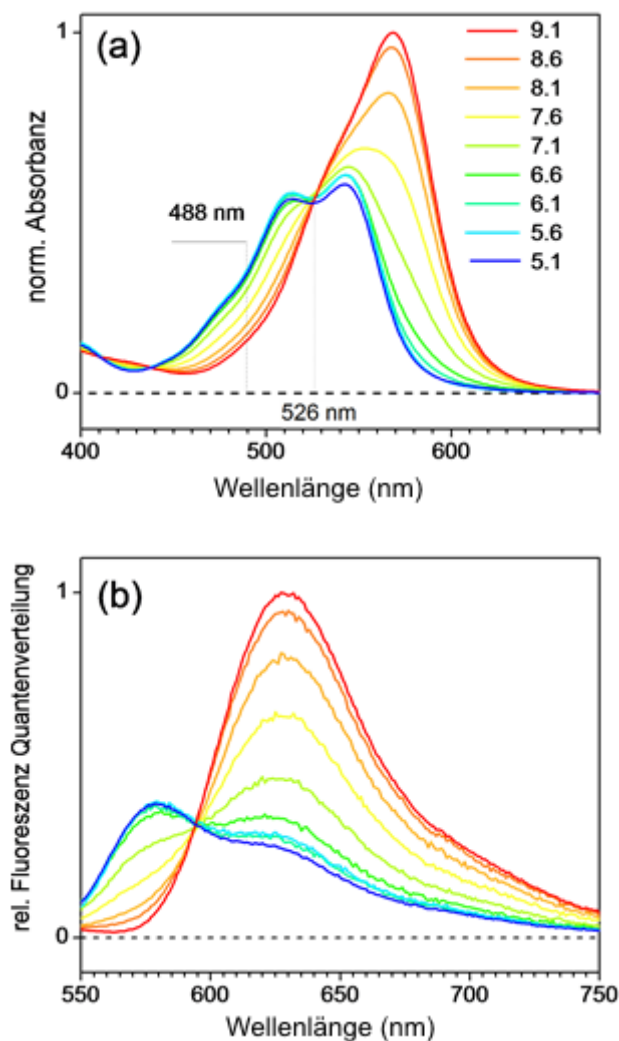


Abbildung 26: Absorptions- und Fluoreszenzspektren von PAc-SNARF (**220**) bei verschiedenen pH-Werten.

Der maximale Extinktionskoeffizient der deprotonierten Form wurde bei pH 9 bestimmt und beträgt $\varepsilon_{red,max} = 47100 \pm 500 \text{ ltr mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Aus Abbildung 26 kann man erkennen, dass dieser Koeffizient nach Protonierung auf 58 % des Ausgangswertes fällt. Daraus leitet sich ab: $\varepsilon_{blue,max} = 27320 \text{ ltr mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Spezies-assozierte Spektren wurden nach einer oder mehrere Funktionen gefittet nach:

$$\log norm(\tilde{\nu}) = h \exp \left[-\ln 2 \left(\frac{\ln \left[1 + 2 \frac{\tilde{\nu} - \tilde{\nu}_p}{\Delta} \right]}{\gamma} \right)^2 \right]. \quad (2)$$

mit den Parametern $\tilde{\nu}_p, \Delta, \gamma, h$ für Peak-Wellenzahl [cm^{-1}], -Weite [cm^{-1}], Asymmetrie [-] und Amplitude [-]. Zu bemerken ist für den Fall der Absorption, dass h den Extinktionskoeffizienten (in $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) beschreibt. Im Falle der Fluoreszenz wird die Quantenverteilung über die Wellenlängen in die Verteilung über Wellenzahlen durch $F(\tilde{\nu}) = (\partial\Phi/(\partial\tilde{\nu})) \propto \left(\frac{\partial\Phi}{\partial\lambda}\right) \lambda^2$ umgewandelt und im Maximum der deprotonierten Form auf 1 normiert. Die Lognorm Parameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Lognormal Beschreibung der S_1 - S_0 Banden von PAc-SNARF (**220**) in Wasser/DMSO (20:1 Vol:Vol).

	$\tilde{\nu}_p / \text{cm}^{-1}$	Δ / cm^{-1}	γ	h
Absorption (Fig. 1a)				
Deprotoniert ^(a)	16309	971	-0.42	3425
	17602	1576	0.19	47100
	19033	1675	0.49	15926
Protoniert ^(b)	16934	1450	-0.58	563
	18206	974	-0.07	13403
	19130	1696	-0.25	23321
	20385	2012	0.53	13808
Emission^(c) mit 488 nm Anregung (Fig. 1b)				
Deprotoniert	15844	1605	-0.12	1.000
	14174	1434	-0.25	0.193
Protoniert	17283	1219	0.03	0.316
	15953	1604	-0.26	0.247
	14242	1562	-0.42	0.044

^(a) Für 14300 – 20160 cm^{-1} , ^(b) 14300 – 22220 cm^{-1} .

^(c) $d\Phi/d\tilde{\nu}$.

Fluoreszenz-Lebenszeit Kurven sind in Abbildung 27 gezeigt und analysiert. Die Zeitspuren wurden bei verschiedenen pH-Werten in einem Tris-Zitratpuffer aufgenommen. In diesen zeitaufgelösten Fluoreszenzmessungen wurde die Probe im isosbestischen Punkt (526 nm) angeregt, um dieselbe Anregungswahrscheinlichkeit für die deprotonierte und protonierte Form zu gewährleisten. Die Emission wurde bei $\lambda > 545$ nm aufgenommen. Zusammenhängend mit den obigen Überlegungen wird angenommen, dass jede Spezies eine eigenständige Fluoreszenzlebenszeit besitzt, die über den pH-Bereich konstant bleibt. Die relative Amplitude der zwei globalen Lebenszeit-Komponenten ($\tau_{\text{red}} = 2.21$ ns für die deprotonierte und $\tau_{\text{blue}} = 0.49$ ns für die protonierte Form) werden als Datensätze in Abbildung 27b gezeigt. Der Fit der

Daten ergibt $pK_a = 7.55 (\pm 0.02)$. Der über amplitudengewichtete Lebenszeit bestimmte pK_a verhält sich entsprechend der Erwartungen und ergibt sich zu $pK_a = 7.54 (\pm 0.03)$. Es ist darauf hinzuweisen, dass die lebenszeit-basierten Analysen von der Farbstoffkonzentration unabhängig sind.

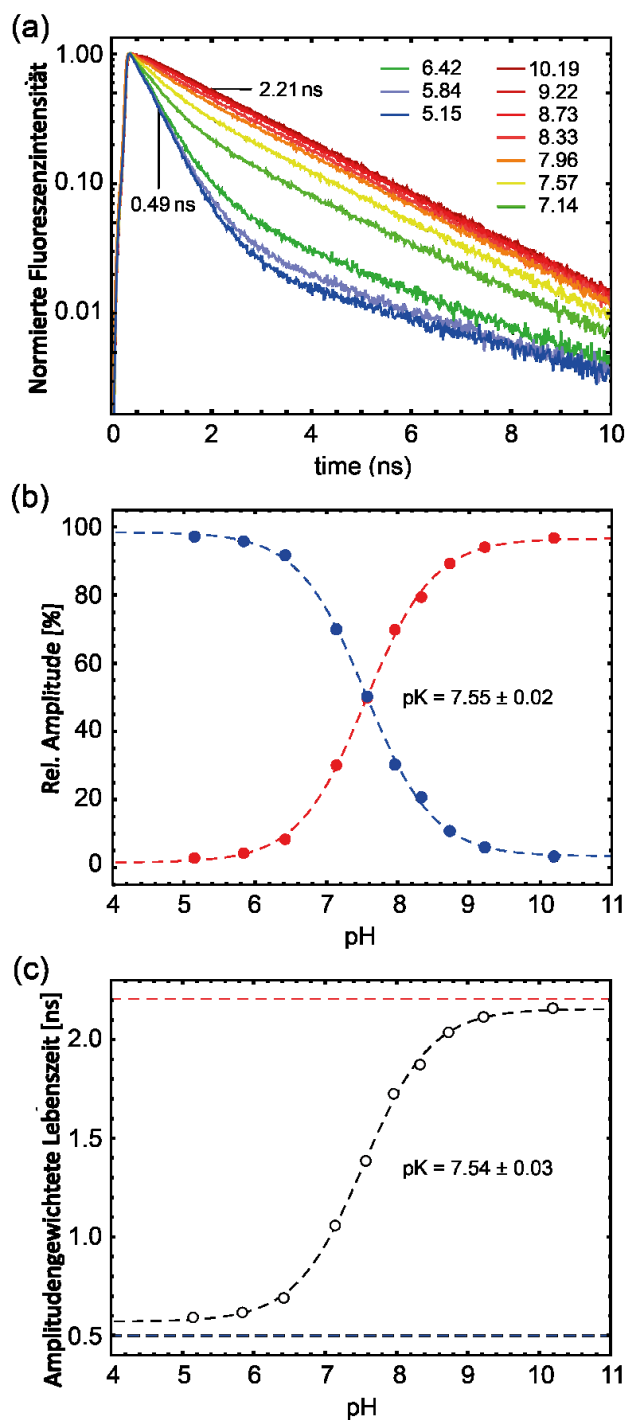
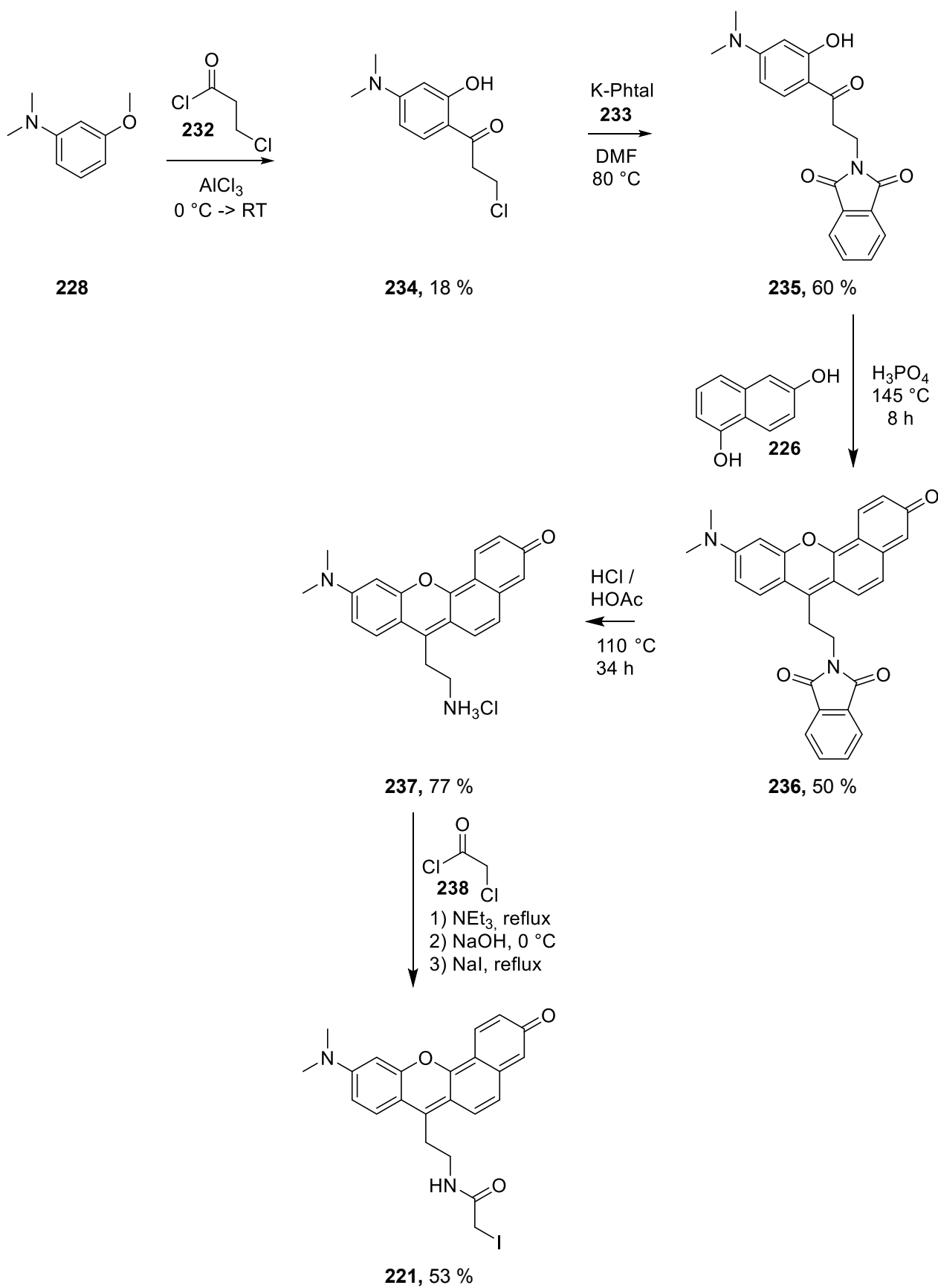


Abbildung 27: Fluoreszenz-Lebenszeit von PAc-SNARF (**220**) und daraus bestimmte pK_a -Werte.

8.4. Synthese und Anwendung von cysteinbindenden IA-SNARF

Nach vollständiger Charakterisierung des PAc-SNARFs (**220**) können diese Erkenntnisse nun für biologische Anwendungen verwendet werden. Um Protonierungsdynamiken in der unmittelbaren Umgebung eines Einganges oder Ausganges von Protonenkanälen in Proteinen zu untersuchen, wird die kovalente Bindung eines Farbstoffes auf eine Proteinoberfläche benötigt. Ein weit verbreiteter Linker für Cysteine ist Maleinimid. Obwohl die Verbindung von Maleinimid zu SNARF-Systemen bereits von Hamachi *et al.* beschrieben wurde, ist deren Kettenlänge zu lang und damit der durch die freie Beweglichkeit des Moleküls beobachtete Raum zu groß für Auflösung der Bewegung der Protonen auf der Oberfläche.^{75g} Um diese Begrenzung zu überwinden, wurde IA-SNARF (**221**) entwickelt, dessen fluoreszenter Kern mit einer kurzen aliphatischen Ethyl-Kette und einer Iodacetamid-Gruppe verbunden wurde. Dadurch wird die Bindung an cyanobakterielle Phytochrome über Cysteine möglich. Die optimierte Friedel-Crafts-Acylierung von Dimethylamino-3-methoxybenzol (**228**) mit 3 Äq. Aluminiumchlorid und 1.5 Äq. Chlorpropionylchlorid (**232**) ergab 3-Chlor-1-(4-dimethylamino-2-hydroxyphenyl)propanon (**234**) in 18 % Ausbeute (**Schema 71**). Gabriel Synthese mit Kaliumphthalimid (**233**) in DMF bei 80 °C führte zum Phthalimid-Precursor **235**. Nach Kondensation mit 1,6-Dihydroxynaphtalen (**226**) bei 145 °C wurde das SNARF-Phthalimid **236** erhalten. Die Phthalimid-Schutzgruppe wurde durch Rühren bei 110 °C unter Rückflusskühlung für 34 h in einer 1:1 Mischung aus Salzsäure und Essigsäure abgespalten. EA-SNARF (**237**) wurde anschließend mit einem Überschuss an Chloracetylchlorid (**238**) behandelt und darauffolgend das N,O-diacetylierte Zwischenprodukt mit Natriumhydroxid in Methanol/Wasser selektiv am Ester gespalten. Ausfällen mit 2 N Salzsäure, Filtrieren und Aufreinigen des Rückstandes durch Säulenchromatographie ergab das Chloracetamid-SNARF, welches durch einen Finkelsteinaustausch mit Natriumiodid in Aceton in das IA-SNARF (**221**) überführt wurde (2 % Ausbeute nach 8 Schritten).



Schema 71: Synthese von EA- (**237**) und IA-SNARF (**221**).

Die Funktion von lichtaktivierten Proteinen wie Bakteriorhodopsin, Kanalrhodopsin oder Phytochrom wird mit Protonierungswechsel im Protein und darauffolgende Protonenaufnahme/-abgabe assoziiert.⁸² Die am meisten in der Literatur verwendete pH-Sonde für kovalente Bindungen an ein Protein ist das IA-Fluorescein (**239**) (**Abbildung 29**).⁸³ Anstelle dessen wurde hier nun die Bindung des IA-SNARFs (**221**) an das cyanobakterielle Phytochrom Cph1Δ2 verwendet.⁸⁴ Die 2VEA Kristallstruktur⁸⁵ deutet darauf hin, dass nur das C371 frei an der Oberfläche vorliegt und damit das geeignetste Ziel für die Bindung ist. Eine Proof-of-Principle Kupplung von IA-SNARF (**221**) an ausschließlich das C371 des Cph1Δ2 konnte Massenspektrometrisch bewiesen werden (**Abbildung 28**).

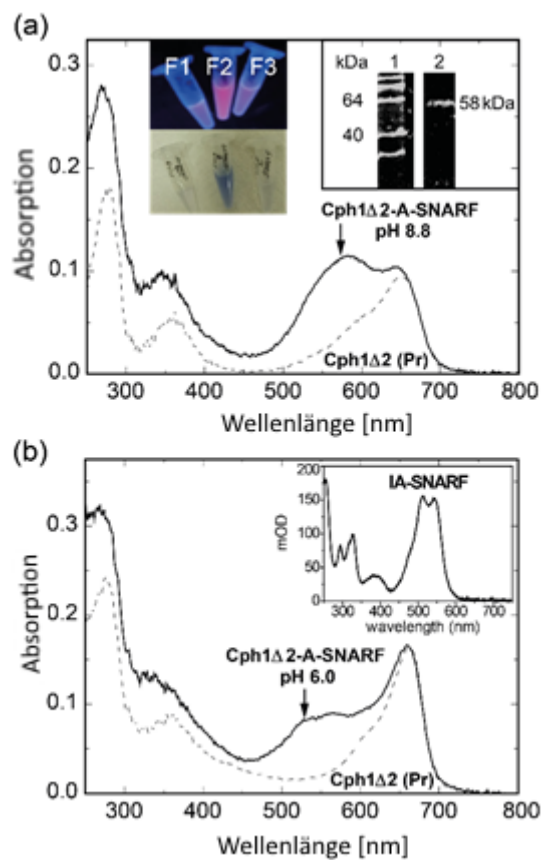
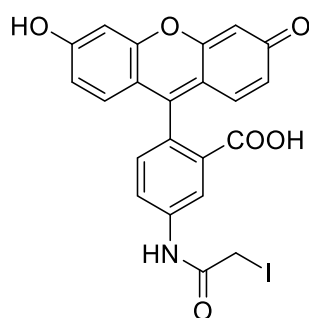
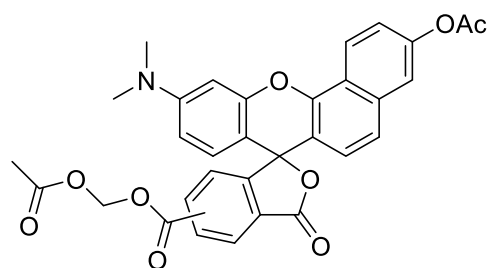


Abbildung 28: Absorption von Cph1Δ2-Acetamid-SNARF bei pH 6.0 und pH 8.8.⁸⁶

Inkubierung von PAc-SNARF (**220**)/IA-SNARF (**221**) in lebende Zellen und Bindung an Phytochrom sowie deren Untersuchungen wurden durch Alexiev *et al.* durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die synthetisierten Fluorophore frei in die Zelle eindringen und durch FLIM/TCSPC mikroskopisch die Veränderungen des pH-Wertes in Zellen beobachtet werden können.⁸⁶



239



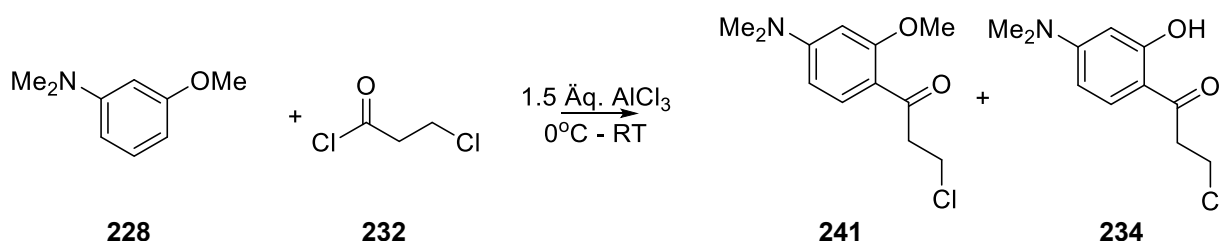
240

Abbildung 29: Bioapplizierbares IA-Fluorescein (**239**) und zellgängiger SNARF AM-Ester (**240**).

Zusammenfassend wurde nicht nur das Verständnis für kommerziell erhältliche SNARF-Farbstoffe **217** durch Separierung der Isomere und deren Charakterisierung erhöht, auch der zellgängige Farbstoff PAc-SNARF (**220**) konnte entwickelt werden. Zur Inkubierung des Carboxy-SNARFs in lebenden Zellen wird in der Literatur vermehrt das Acetoxymethylesteracetat (C-SNARF AM-Ester (**240**)) verwendet.^{76, 87} Einsatz von PAc-SNARF (**220**) erlaubt die Durchdringung der Zelle ohne diesen Derivatisierungsschritt. In weiteren Synthesen wurde erfolgreich IA-SNARF (**221**) dargestellt und die kovalente Bindung an das C371 des cyanobakteriellen Phytochromes Cph1Δ2 erreicht. Durch die Entwicklung dieser ratiometrischen Farbstoffe wurde die Möglichkeit geschaffen orts- und zeitaufgelöst die Veränderung des pH-Wertes in biologischen Systemen durch die sehr genauen Methoden FLIM, TCSPC und ratiometrische Fluoreszenzspektroskopie zu untersuchen.

8.5. Synthese von Farbstoff/Naturstoff-Precursor durch Friedel-Crafts-Acylierung

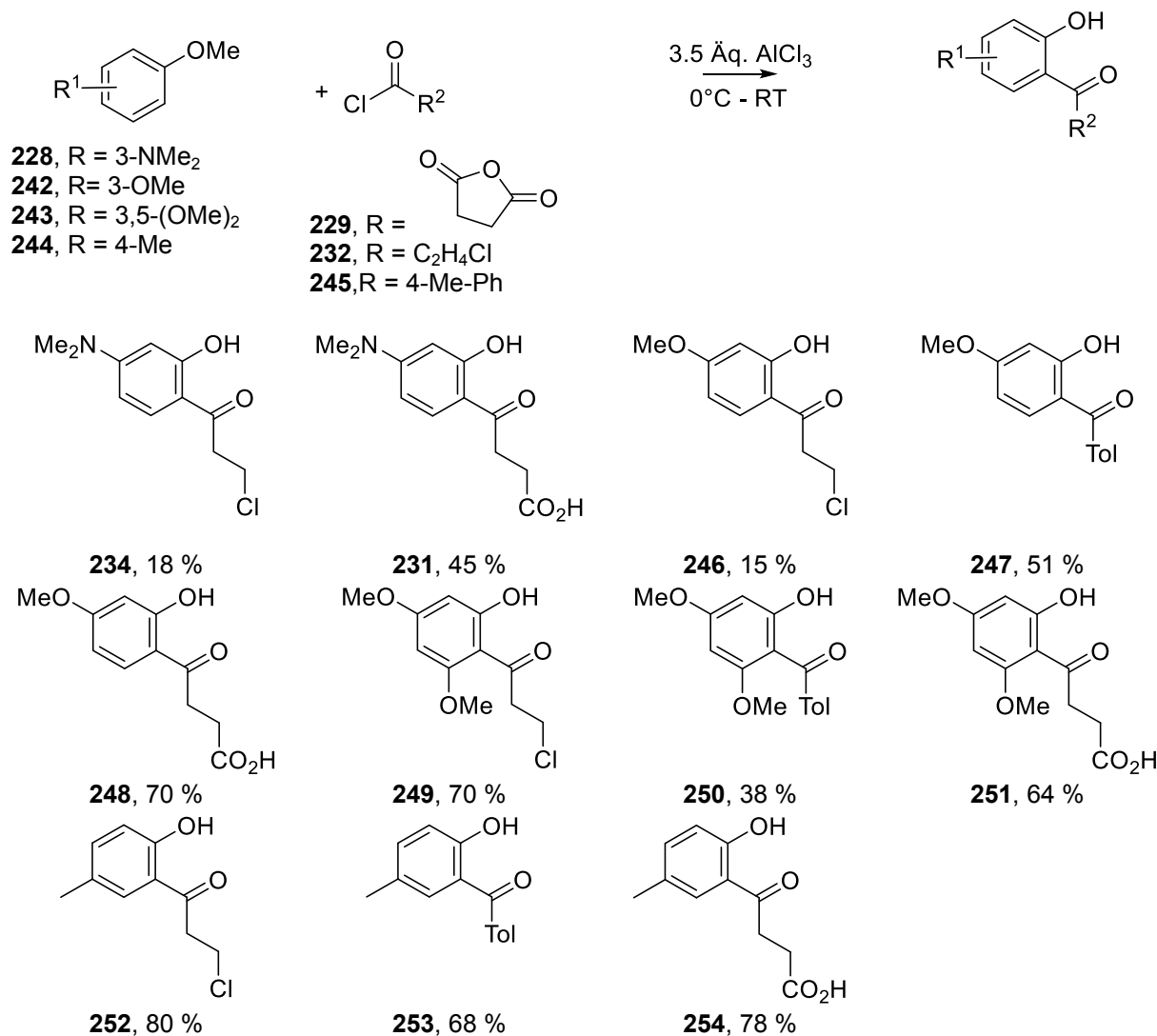
Konstruktion von PAc-SNARF (**220**) und IA-SNARF (**221**) wurde nach den oben beschriebenen Methoden aus geschütztem Dimethylaminophenol **228** und Bernsteinsäureanhydrid (**229**) bzw. Chlorpropionylchlorid (**232**) realisiert. Die optimierten Reaktionsbedingungen folgten aus einer Reihe an Versuchen mit Dimethylaminophenol **223** und bekannten Acetylierungsmethoden, die bis zurück zu den Berichten von Auwers *et al.* im Jahre 1909 reichen.⁸⁸ Die allgemeinen Bedingungen für eine Friedel-Crafts-Acylierung von ungeschützten Phenolen waren mit 3-Dimethylaminophenol **223** nicht anwendbar.⁸⁹ Reaktion von Dimethylaminophenol **223** mit Titan(IV)chlorid, Bor(III)chlorid, Aluminiumchlorid oder Trifluormethansulfonsäure und Chlorpropionylchlorid (**232**) ergab den unerwünschten Ester. Die Bildung von Phenylestern unter den Bedingungen von Friedel-Crafts-Acylierungen ist ein bekanntes Problem.⁹⁰ Um diese Reaktion zu vermeiden, wurde der Alkohol in einem vorherigen Schritt mit Methyljodid geschützt. Das schrittweise Vorgehen der Schützung/Acylierung/Entschützung oder anderen Multi-Step-Synthesen kann an Beispielen wie Chromanonen⁹¹, Flavonoiden⁹² und Cytosporone⁹³ gezeigt werden.⁹⁴ In einigen Fällen ist auch eine gleichzeitige Eintopf Acylierung/Entschützung mit Aluminium- und Borhalogenen bekannt und konnte durch Einsatz von Methoxybenzenen in der Synthese von Flavonen, Benzophenonen, Chalkonen oder Catecholen angewendet werden.⁹⁵ Reaktionen von Dimethylamino-3-methoxybenzen (**228**) mit Titan(IV)chlorid oder Bor(III)chlorid führten zur Zersetzung des Eduktes bzw. es konnte keine Reaktion beobachtet werden. Verwendet man 1.5 Äq. Aluminiumchlorid und 1.5 Äq Säurechlorid, entstand das Methoxy geschützte Friedel-Crafts-Produkt **241** und geringe Mengen des entschützten Produktes **234** (Schema 72).



Schema 72: Friedel-Crafts-Acylierung von 3-Dimethylaminomethoxybenzen (**228**).

Es konnte gezeigt werden, dass die Demethylierung nur am acylierten Produkt auftritt, da das entschützte Anisol in keinem der Fälle beobachtet werden konnte.⁹⁶ Dieses wertvolle Intermediat in der Synthese von IA-SNARF (**221**) konnte durch keine andere Methode dargestellt werden. Nach Optimierung der Bedingungen zu 3.5 Äq. Aluminiumchlorid wurde ausschließlich das entschützte Produkt **234** in 18 % Ausbeute erhalten. Um diese Reaktion

weiter zu untersuchen und eine allgemeine Prozedur zu entwickeln, wurden die Anisole **228/242-244** mit Chlorpropionylchlorid (**232**), Bernsteinsäureanhydrid (**229**) und *p*-Toluoylchlorid (**245**) als Säurechloride unter diesen Bedingungen zur Reaktion gebracht (**Schema 73**).

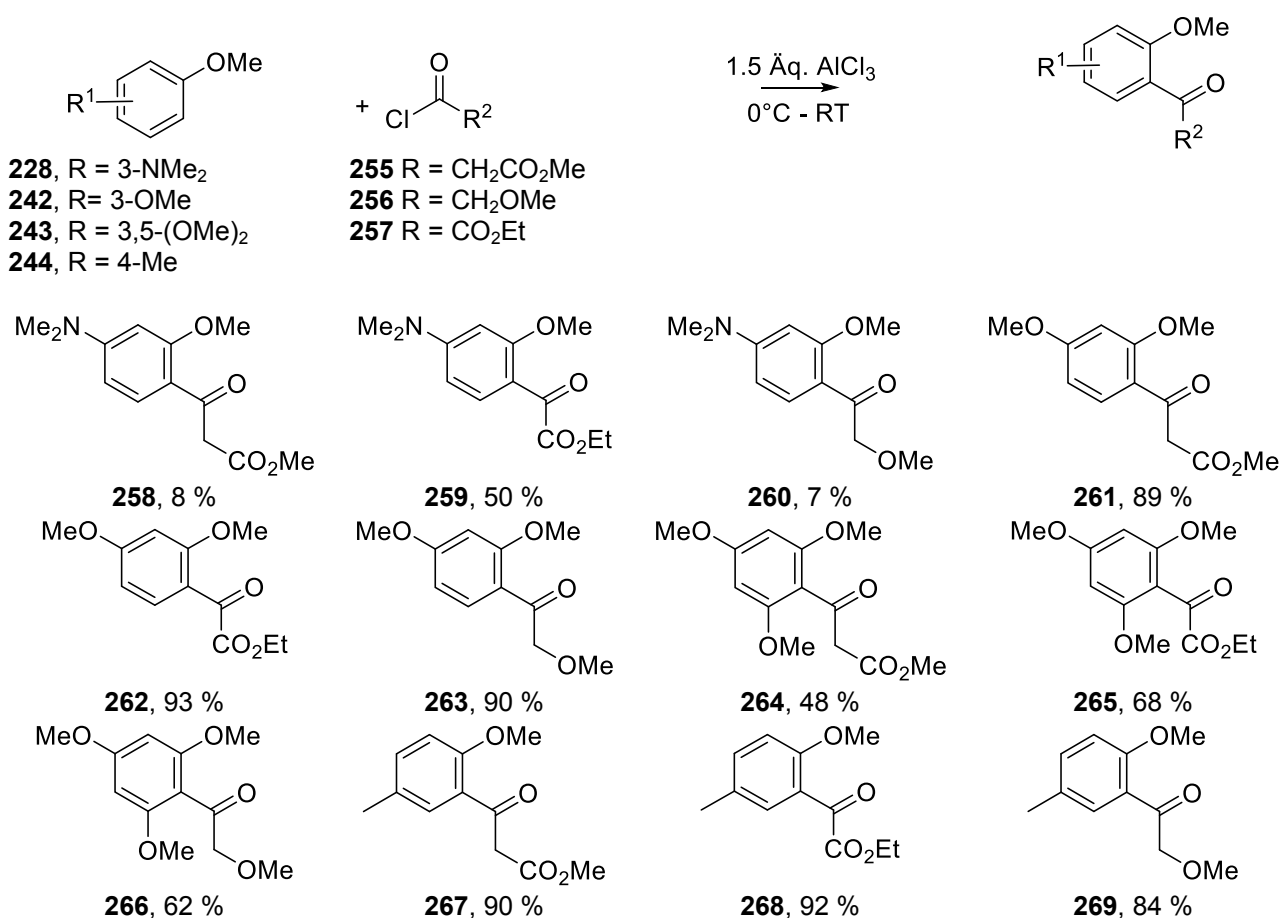


Schema 73: Eintopf Friedel-Crafts Acylierung / Demethylierungsreaktion verschiedener Anisole.

Der Optimierungsprozess war notwendig, da viele verschiedene Protokolle in der gängigen Literatur existieren (Reaktionszeit, Temperatur, Substrate, Äquivalente der Agentien).⁹⁷ Einige Literaturquellen widersprechen sich sogar gegenseitig in ihren Ergebnissen.⁹⁸ Die Resultate in Schema 73 zeigen eine klare Acylierung in ortho-Position mit anschließender Demethylierung. Es ist dabei egal, ob zuerst 1.5 Äq Aluminiumchlorid für die Acylierung und nach einiger Reaktionszeit weitere 2 Äquivalente für die Demethylierung hinzugegeben

werden oder sofort 3.5 Äquivalente, solange die Zugabe bei 0 °C erfolgt und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur sich erwärmt.

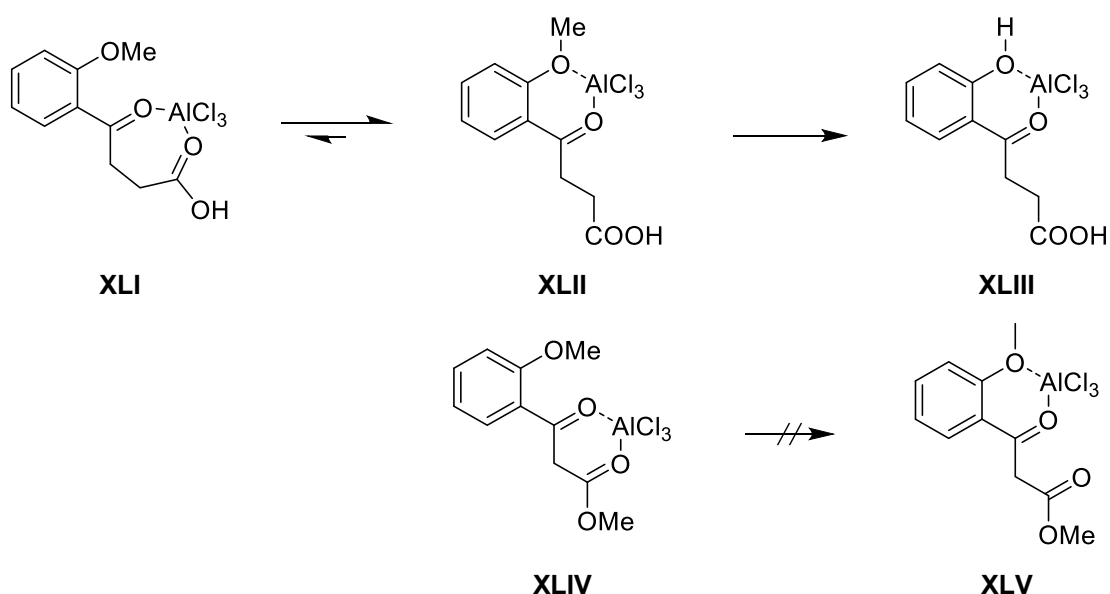
In einer zweiten Reihe wurden sauerstoffhaltige Säurechloride getestet. Im starken Gegensatz zu den Ergebnissen mit einfachen, unfunktionalisierten Halogeniden konnte hier keine Demethylierung beobachtet werden (**Schema 74**). Reaktionen liefen mit 1.5 Äq Aluminiumchlorid ab, bei größeren Mengen konnte nur eine Zersetzung der Produkte per Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Vergleich mit gängiger Literatur gestaltete sich schwierig, da andere Quellen äquimolare Mengen Aluminiumchlorid oder andere Lewis-Säuren verwendeten.⁹⁹



Schema 74: Friedel-Crafts Acylierung mit sauerstoffhaltigen Acylhaliden **255-257**.

Hohe Regio- und Chemoselektivitäten wurden in allen Reaktionen beobachtet. Die Acylierung wird immer in ortho-Position zur Methoxy-Gruppe durchgeführt. Weiterhin konnte keine zweite Acylierung beobachtet werden, auch wenn bis zu zehn Äquivalente Aluminiumchlorid oder Säurechlorid hinzugegeben wurden. Einige Produkte in diesen Untersuchungen sind zwar in der Literatur beschrieben, allerdings oft mit ungenügender Charakterisierung. Dementsprechend wird hier ein vollständiger Satz an Daten bereitgestellt.

Eine erste Erklärung für die hohen Chemoselektivitäten kann durch Vergleich der Komplexierungen gegeben werden (**Schema 75**). Während der Acylierung der Anisole mit Bernsteinsäureanhydrid (**229**) kann eine Komplexierung des Aluminiumchlorids mit der Säure erfolgen (7-Ring-System, **XLI**) oder über einen 6-Ring mit dem Methylether **XLII**. Das Ergebnis dieser Komplexierung **XLII** ist die Demethylierung **XLIII**. Im Vergleich dazu erfolgt bei der Verwendung von Methylmalonylchlorid (**255**) eine bevorzugte Komplexierung mit dem 6-Ring des Esters **XLIV**. Eine Demethylierung **XLV** aus diesem Komplex kann nicht stattfinden.



Schema 75: Komplexierung der sauerstoffhaltigen Anisole durch Aluminiumchlorid.

Zusammenfassend konnte ein Eintopfverfahren für Friedel-Crafts-Acylierung/Demethylierung entwickelt werden. Durch Optimierung konnten hohe Selektivitäten erreicht werden. Verwendung von sauerstoffhaltigen Säurechloriden verhinderte allerdings den Demethylierungsprozess. Durch Verwendung von Dimethylaminoanisol als Edukt konnten die wertvollen Intermediate **231** und **234** für die Synthese von SNARF **220/221** erhalten werden.

9. Messung von Wasserdynamik an hydrophoben Oberflächen

9.1. Einleitung

Durch die spezielle Rolle des Wassers in der Hydratisierung, Komplexierung und Koordinierung von Proteinen und dadurch Gewährleistung ihrer Funktionen, waren wässrige Systeme schon immer von großem Interesse in der Wissenschaft. Zur Beschreibung des Verhaltens von Wasser auf Peptid- oder anderen hydrophoben Oberflächen schlugen Frank und Evans das "Eisberg"-Modell in 1945 vor. Das seit dem umstrittene Modell vermutet eisähnliche Strukturen von Wasser in nicht polaren Lösungsmitteln.¹⁰⁰

Experimente zur Untersuchung der Wasserdynamik können in zwei verschiedene Herangehensweisen sortiert werden. In der Ersten ist es nicht möglich bulk-Wasser von Hydrationswasser in den ersten Lösungsmittelhüllen zu unterscheiden.¹⁰¹ Um dieses Problem zu lösen wird beispielsweise der fs anisotropische Abfall der O-D Streckschwingung gemessen.^{101e} Systematische Veränderung des Lösungsmittel-Molenbruchs ist notwendig um indirekt die Hydrationshülle vom Bulk zu unterscheiden. In der zweiten Methode ist das zu beobachtende Molekül empfindlich gegenüber der Hydrathülle wodurch direkt die Unterscheidung vom Bulk beobachtet werden kann. Beispiele können durch Raman-Spektroskopie realisiert werden.¹⁰² Unabhängig davon sind auch andere Methoden bekannt.¹⁰²⁻¹⁰³

In dieser Arbeit werden mithilfe der zweiten Methode direkt Solvationshüllen beobachtet, indem Fluoreszenzaufkonvertierungs-Spektroskopie (FLUPS) kombiniert mit *N*-Methyl-6-oxychinolinium-betain-Derivaten verwendet werden. Der Fokus dieser Methode wurde in der Vergangenheit auf die Betaine *N*-Methyl-6-Oxychinoliniumbetain (MQ, **270**) und seine Derivate *N*-Ethyl (EQ, **271**) und *N*-Trehalose (TQ, **272**) (**Abbildung 30**) gelegt.¹⁰⁴ Diese Sonden kombiniert mit der FLUPS-Methode erlauben Untersuchungen in sehr hoher Verdünnung.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ Damit wird eine vollständige Hydrathülle um die gelösten Verbindungen garantiert. Ein weiterer Vorteil ist die niedrige Frequenz des Gate-Beams, wodurch nur geringe Mengen an Energie von außen in das System eingetragen werden. Für Funktionsweise und Aufbau der FLUPS-Technik sehen Sie folgende Literaturstellen.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Erste Untersuchungen zeigten, dass die Dynamik von Wasser mit TQ (**272**) hierbei der Dynamik von Wasser mit MQ (**270**) in einer 1 M Trehalose Lösung ähnelte.¹⁰⁴ Nun sollen sterisch anspruchsvolle hydrophobe Umgebungen erzeugt werden, indem große Substituenten in *N*, 2 und 3 Position von 6-Hydroxychinolin eingeführt werden. Ausgehend von den literaturbekannten Methylierungen in 2 und 3 Position werden im folgenden noch

sterisch anspruchsvollere Reste in die entsprechenden Positionen eingeführt und die Dynamik des Wassers daran beobachtet.¹⁰⁷

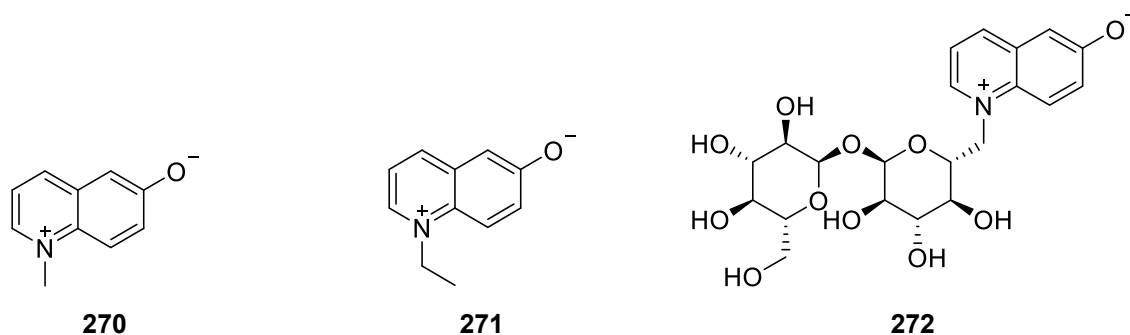
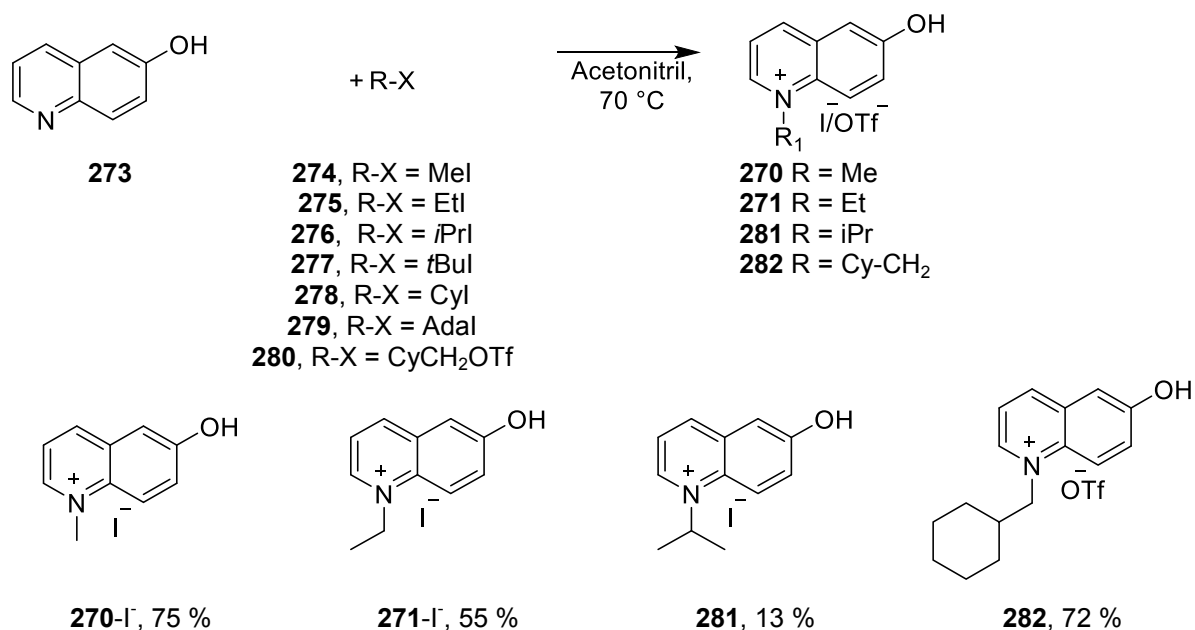


Abbildung 30: Von Ernsting *et al.* beschriebene Chinoline MQ (**270**), EQ (**271**) und TQ (**272**).¹⁰⁴

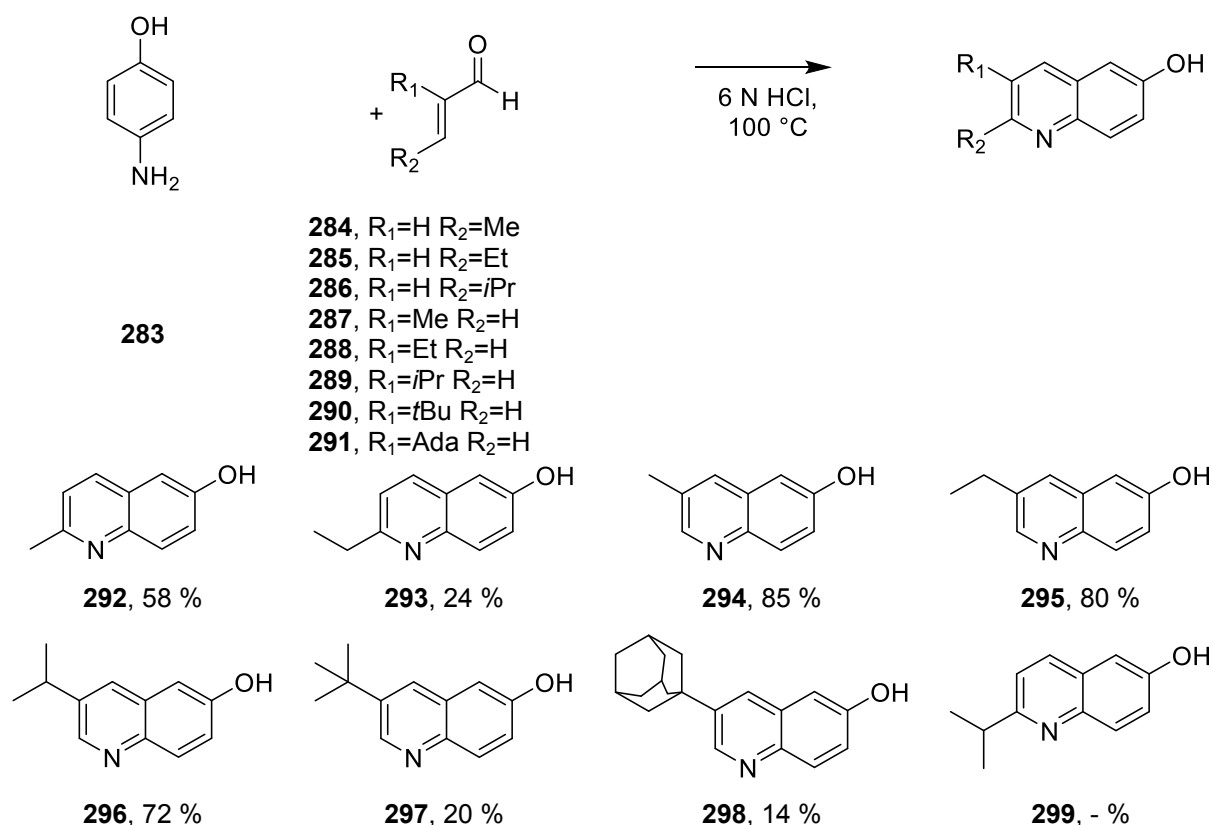
9.2. Synthese der N-Methyl-6-Oxychinoliniumbetain-Derivate

Anfängliche Reaktionen von 6-Hydroxychinolin (**273**) mit verschiedenen Alkyljodiden und Alkyltriflaten ergaben *N*-substituierte MQ-Derivate **270/271/281/282**. Die Bildung der Chinolinium-Salze mit *tert*Butyljodid (**277**), Cyclohexanjodid (**278**) und Adamantyljodid (**279**) wurde nicht beobachtet, sodass die *N*-Substitution auf Methyl, Ethyl, *Isopropyl* und Cyclohexanmethyl beschränkt wurde (**Schema 76**).



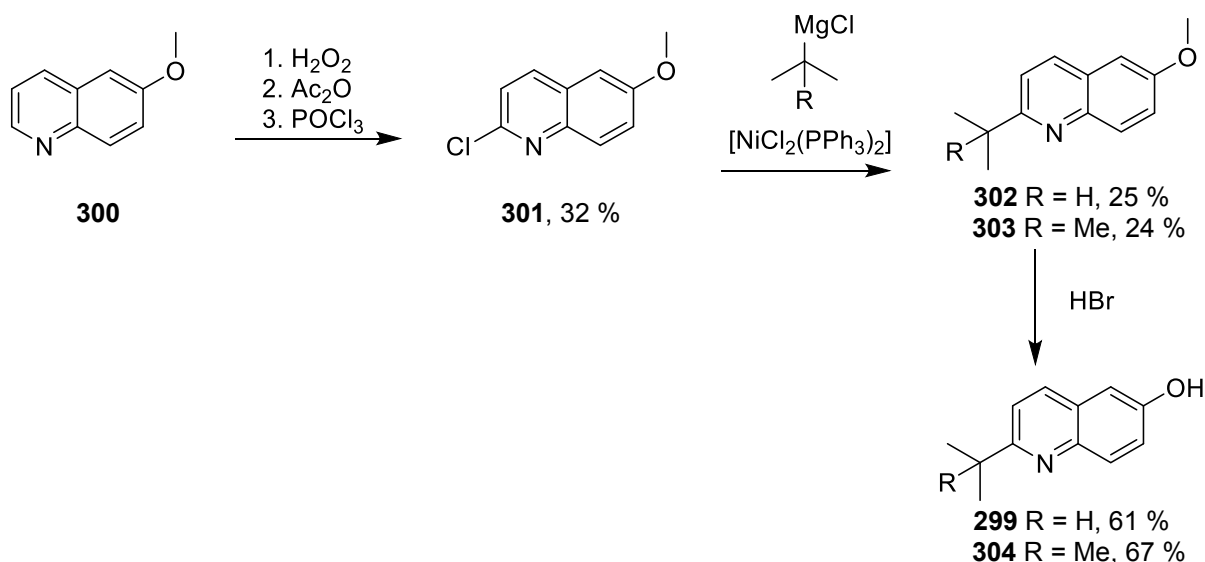
Schema 76: Synthese der *N*-Substituierten 6-Hydroxychinolinium-Salze.

Synthese der 2- oder 3-Alkylierten-6-hydroxychinoline wurde durch Kondensation von 4-Aminophenol (**283**) mit verschiedenen Acroleinderivaten **284-291** in 6 N HCl bei 100 °C unter Rückfluss erreicht (**Schema 77**).¹⁰⁸



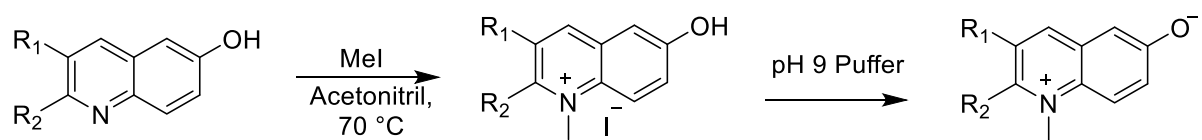
Schema 77: Synthese von 2- oder 3-Alkylchinolinen.

Reaktion von 4-Methyl-2-pentenal (**286**) mit 4-Aminophenol (**283**) ergab kein Kondensationsprodukt. Um 2-*iso*Propyl-6-hydroxychinolin (**299**) zu synthetisieren, wurde zuerst das 2-Chloro-6-methoxychinolin (**301**) durch die Methode von Sun *et al.* aus 6-Methoxychinolin (**300**) dargestellt.¹⁰⁹ Die Reaktion des chlorierten Chinolins mit *iso*Propylmagnesiumchlorid in THF wurde durch [NiCl₂(PPh₃)₂] über eine Kumada Kupplung katalysiert (**Schema 78**). Das resultierende 2-*iso*Propyl-6-methoxychinolin (**302**) wurde unter Rückfluss in 48 %iger Bromwasserstoffsäure bei 100 °C für 20 h gerührt um 2-*iso*Propyl-6-hydroxychinolin (**299**) in insgesamt 4 % Ausbeute über 5 Stufen zu erhalten. Das 2-*tert*Butyl-6-hydroxychinolin (**304**) wurde durch eine ähnliche Synthese in 4 % Ausbeute dargestellt.



Schema 78: Synthese von 2-Isopropyl(*tert*Butyl)-6-hydroxychinolin **299/304**.

Die so erhaltenen substituierten Chinoline konnten abschließend nach obiger Methode mithilfe von Methyljodid (**274**) methyliert werden (**Schema 79**). Im Gegensatz zum 2-isoPropylrest **299** war es nicht möglich das 2-*tert*Butylchinolin **304** zu methylieren. Es kann vermutet werden, dass der sterische Anspruch des *tert*Butylrestes so groß ist, dass die Abschirmung des Stickstoffes die Reaktion verhindert. Deprotonierung der 6-Hydroxy-Gruppe wurde entweder *in situ* durch Zugabe zu einer pH 9 Puffer-Lösung realisiert oder erfolgte in einem separaten Schritt durch Lösen in Methanol und Rühren in Anwesenheit eines basischen Ionenaustauschers (IRA-410). Der so erhaltene Feststoff variierte je nach Substituent stark in seiner Farbe und Struktur. So liegt das literaturbekannte MQ (**270**) in der deprotonierten Form als grüner kristalliner Feststoff vor, während das 3-*tert*Butyl-MQ (**311**) als Betain als rotes Pulver erhalten werden konnte. Die Betaine konnten anschließend nicht nur für Messungen in wässrigen Lösungen verwendet werden. Auch Messungen in anderen protischen und aprotischen Lösungsmitteln wurden dadurch ermöglicht.



292, $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=\text{Me}$

293, $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=\text{Et}$

294, $\text{R}_1=\text{Me}$ $\text{R}_2=\text{H}$

295, $\text{R}_1=\text{Et}$ $\text{R}_2=\text{H}$

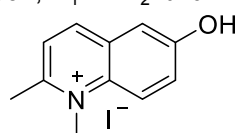
296, $\text{R}_1=i\text{Pr}$ $\text{R}_2=\text{H}$

297, $\text{R}_1=t\text{Bu}$ $\text{R}_2=\text{H}$

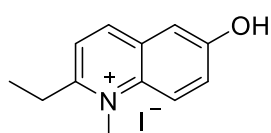
298, $\text{R}_1=\text{Ada}$ $\text{R}_2=\text{H}$

299, $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=i\text{Pr}$

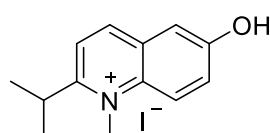
304, $\text{R}_1=\text{H}$ $\text{R}_2=t\text{Bu}$



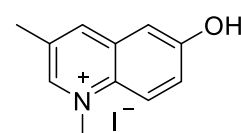
305, 44 %



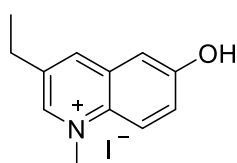
306, 12 %



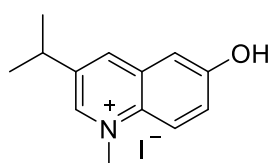
307, 11 %



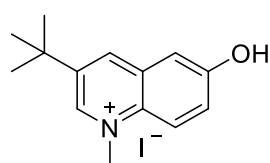
308, 70 %



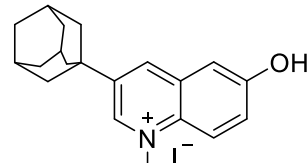
309, 80 %



310, 78 %



311, 85 %



312, 85 %

Schema 79: Synthese der 2/3-substituierten *N*-Methyl-6-oxochinoliniumbetaine.

9.3. FLUPS-Experimente der neuen MQ-Derivate

Zeitaufgelöste Fluoreszenzspektren $f(\tilde{\nu}, t) \sim \partial\Phi(t)/\partial\tilde{\nu}$ wurden mithilfe von Lognormal-Funktionen gefittet. Die representativen Spektren und entsprechenden Fits sind in Abbildung 31 gezeigt. Zur Vereinfachung der Darstellung werden in dieser Arbeit nur die Unterschiede zwischen MQ (**270**) und 3-*t*Bu-MQ (**311**) dargestellt.

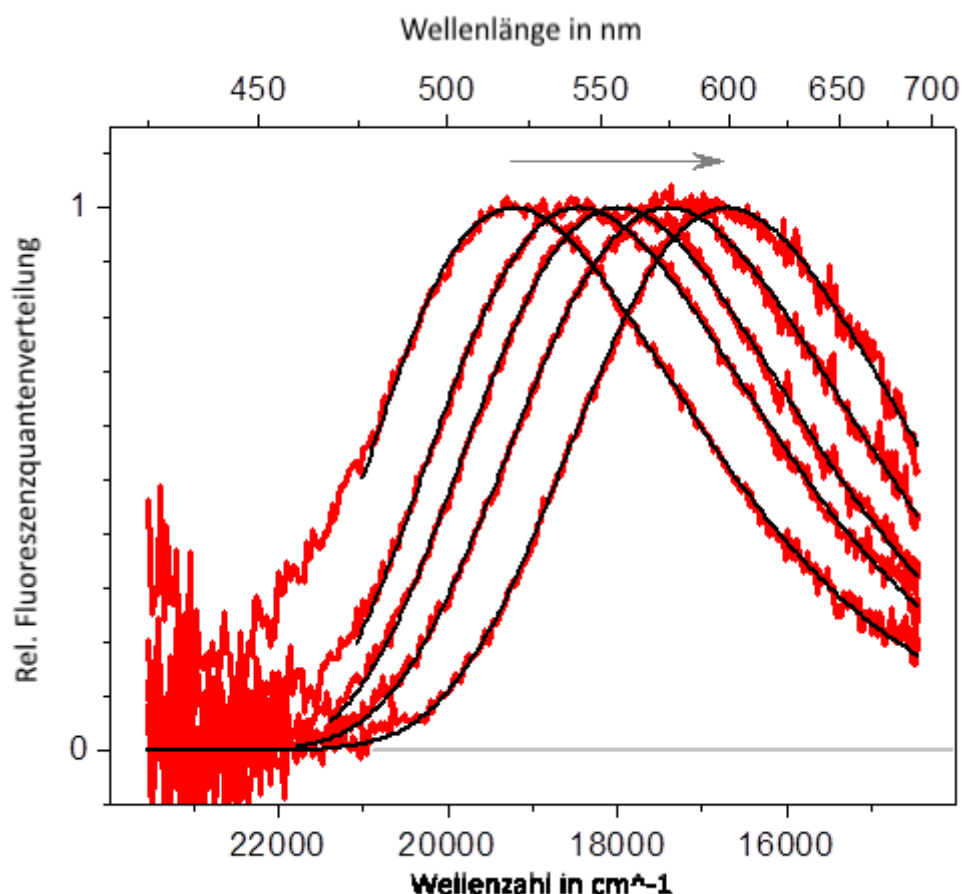


Abbildung 31: Zeitaufgelöste Fluoreszenzspektren (rote Linien) und die entsprechenden Lognormal-Fits (schwarz) von 3-*tert*ButylMQ **311** in Wasser (pH 9) bei $t = 0.1; 0.3; 0.5; 1$ und 3 ps.

Für Analyse und Vergleich zwischen den beiden Farbstoffen wurden die Spektren zu einer Relaxationsfunktion $S(t)$ für die S_0 - S_1 Energiedifferenz ($t \geq t_0$) umgewandelt (**Abbildung 32**).

$$S(t) = \frac{\tilde{\nu}_p(t) - \tilde{\nu}_p(t_\infty)}{\tilde{\nu}_p(t_0) - \tilde{\nu}_p(t_\infty)} \quad (3)$$

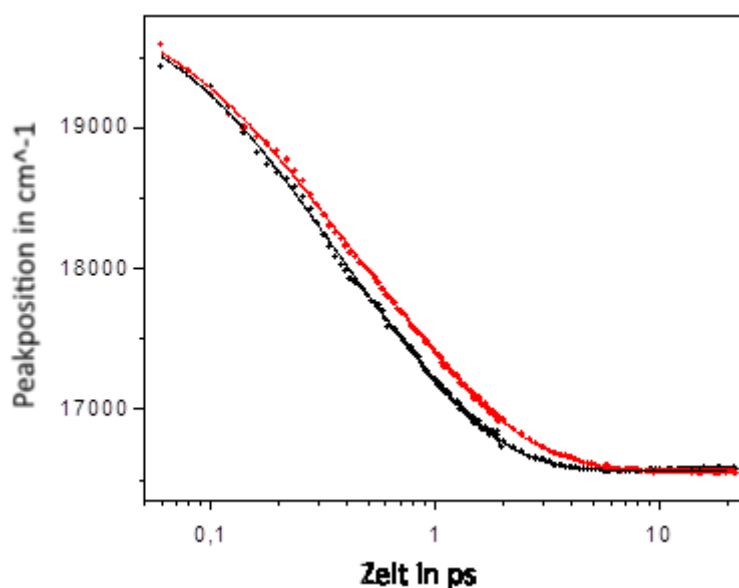


Abbildung 32: Verlauf der Fluoreszenzpeakposition $\tilde{\nu}_p(t)$ von MQ (**270**, schwarze Punkte) und 3-*tert*Butyl-MQ (**311**, rote Punkte).

Normalisierung wurde bei $t_0 = 0.3$ ps und $t_\infty = 10$ ps durchgeführt. Die Wahl von t_0 wurde aus experimentellen Gründen festgelegt, da bei Werten von $t < 300$ fs die blaue Flanke der Fluoreszenzsignale durch Ramanstreuung des Lösungsmittels gestört wird.

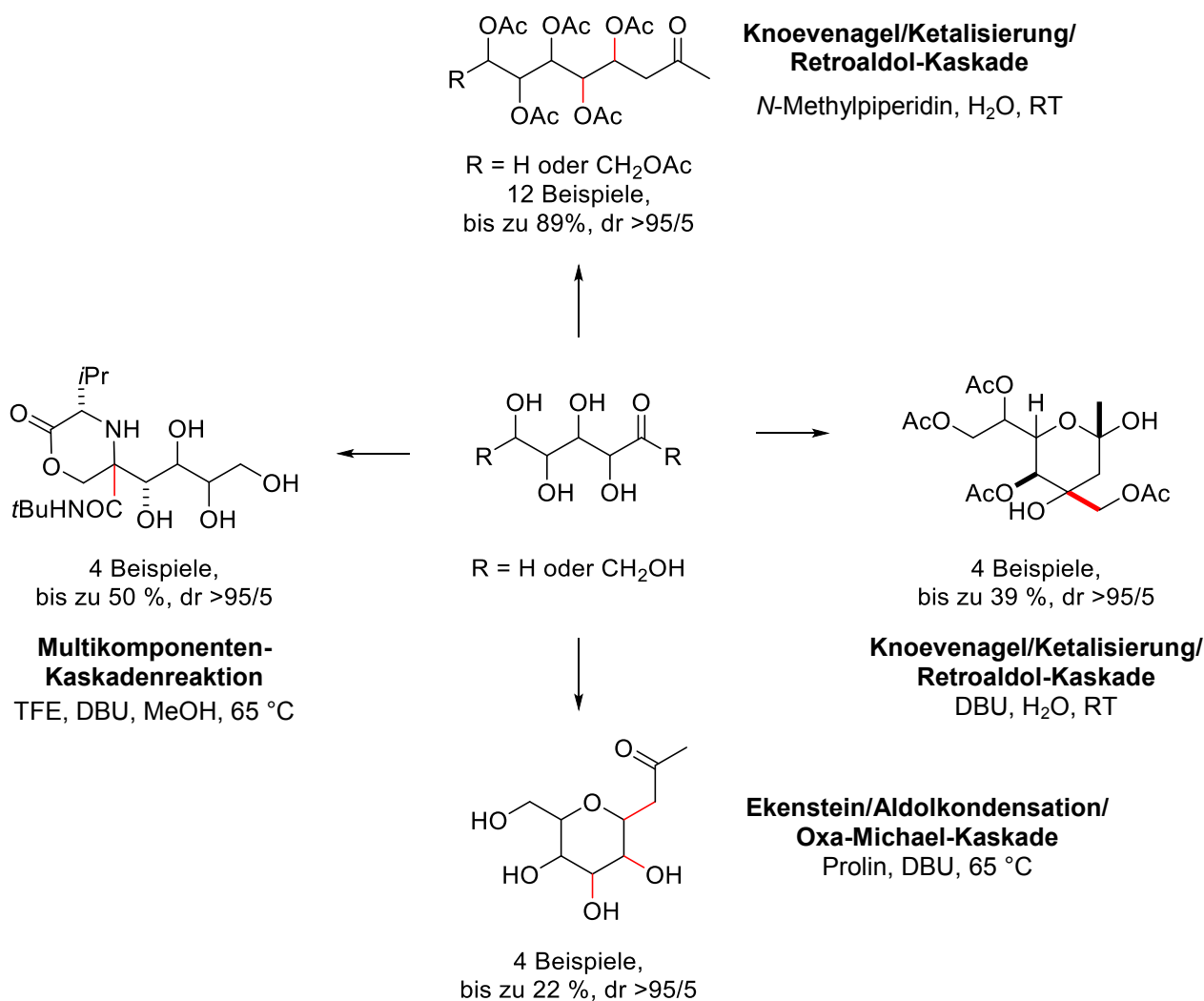
Die obere Grenze von t_∞ wurde aufgrund der sehr schnellen Reorientierung von Wasser gewählt. Nach 10 ps ist der Solvationsprozess vollständig abgeschlossen. Das Zeitintegral über $S(t)$ von t_0 bis t_∞ gibt die durchschnittliche Solvationszeit τ_s .¹¹⁰ Das Wasser um das unsubstituierte MQ (**270**) zeigt hierbei die schnellere Reorientierung, verglichen mit der Solvationszeit des 3-*tert*Butyl-MQ (**311**).

9.4. Zusammenfassung

Neue substituierte Chinoliniumbetaine wurden in dieser Arbeit synthetisiert. Verlangsamung der Wasserdynamik vom unsubstituierten MQ (**270**) hin zum sterisch anspruchsvollen 3-*tert*Butyl-MQ (**311**) wurde beobachtet. Die Verallgemeinerung dieser Methode erlaubt die gezielte Substitution des MQ (**270**) um hydrophile, sowie hydrophobe Seitenketten zu erzeugen. Um ein größeres Verständnis im Verhalten von Wasser um diese Umgebungen zu erhalten, werden weitere Untersuchungen durchgeführt.

10. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation konnten erfolgreich neben der Entwicklung und Optimierung neuer Methoden in der Kettenverlängerung von Aldosen und Ketosen auch neue Farbstoffe zur Untersuchung von Protonierungs- und Wasserdynamiken designt und synthetisiert werden. Die Erweiterung des Verständnisses im Zusammenspiel von Aminosäuren und Kohlenhydraten, sowie Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen hat einen großen Einfluss in der wissenschaftlichen Gesellschaft der Kohlenhydratchemie (**Schema 80**).



Schema 80: Organokatalysierte Kaskadenreaktionen ungeschützter Kohlenhydrate.

Die Kontrolle im Aufbau von Stereotetraden und -pentaden führt zu einer beachtlichen Ausweitung der bekannten Möglichkeiten in der stereoselektiven Synthese von Naturstoffen und Biomimetika (siehe Produkte oben und rechts). Außerdem konnten durch eine einfache

Methode die C-Glykoside seltener Kohlenhydrate dargestellt werden, welche besonders wichtig für die pharmazeutische Industrie sind (siehe Produkte unten). Einbau von Aminosäuren in Kohlenhydratstrukturen konnten in hohen Stereoselektivitäten und der Möglichkeit der Stereomanipulation durch Wahl des Isocyanides erreicht werden. Diese glykopeptid-ähnlichen Strukturen sind für Chemiker und in der Medizin von großer Bedeutung (siehe Produkte links).

Die zeitaufgelöste Untersuchung von Protonierungsdynamiken an Kanaleingängen von Proteinen weist bis heute nicht unerhebliche Komplikationen auf. Bekannte Farbstoffe wie das IAF erlauben zwar die selektive Bindung an Cysteinen, für bildgebende Experimente wäre allerdings ein ratiometrischer Farbstoff mit zwei Fluoreszenzsignalen für die protonierte und deprotonierte Form von hohem Wert. Die Synthese des zellgängigen Farbstoffes PAC-SNARF, sowie des Biolinkers IA-SNARF ermöglicht genau solche bildgebenden ratiometrischen Untersuchungen in Zellen und auf Proteinoberflächen (siehe **Abbildung 33**). Die Verallgemeinerung der Synthese der Farbstoff-Precursor für die SNARF-Derivate über eine Friedel-Crafts-Acylierung erlaubt eine kostengünstige Darstellung einer großen Bandbreite von Farbstoffen für die biophysikalische und biochemische Wissenschaftswelt. Im Kern der Untersuchungen von Wasserstoffbrücken, Wechselspiel von Aminosäuren mit Kohlenhydraten und Protonierungsdynamiken steht das Medium Wasser. Wasser ermöglicht neben der Förderung der vorher genannten Effekte auch die Faltung von Proteinen und Komplexierung biologisch aktiver Verbindungen. Mithilfe der neu synthetisierten sterisch anspruchsvollen *N*-Methyl-6-oxychinoliniumbetain-Derivate verbunden mit der Fluoreszenzaufkonvertierungs-Spektroskopie konnte eine Verlangsamung von Wasser an hydrophoben Oberflächen bewiesen werden. Die gesammelten Ergebnisse und Erkenntnisse in diesen verschiedenen Themengebieten werden in Zukunft einen großen Einfluss in der Wissenschaftswelt haben.

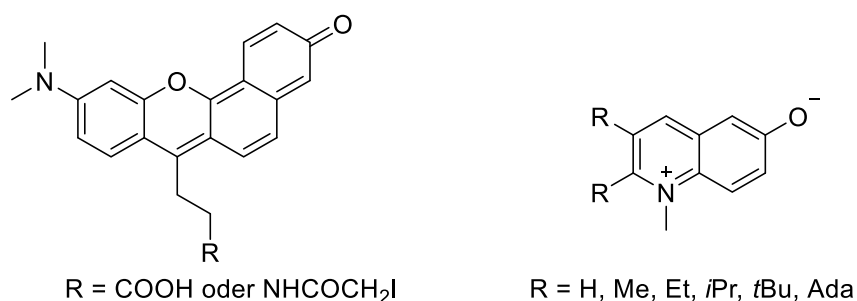


Abbildung 33: Neue SNARF-Derivate und neue Chinoliniumbetaine zur Untersuchung von Wasser- und Protonierungsdynamiken in biologischen Systemen.

11. Experimenteller Teil

11.1. Allgemeiner Teil

^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT und Korrelationsexperimente H, H-COSY, HSQC, NOESY wurden mit jeweils 500 MHz bzw. 125 MHz an einem Bruker-500 Spektrometer oder mit jeweils 300 MHz bzw. 75 MHz an einem Bruker-300 Spektrometer durchgeführt. Das deuterierte Lösungsmittel wurde als interner Standard verwendet:

^1H -NMR: 7.26 ppm für CDCl_3 , 2.50 ppm für DMSO, 4.79 ppm für D_2O und 3.31 ppm für MeOD- d_4 ^{13}C -NMR: 77.2 ppm für CDCl_3 , 39.5 ppm für DMSO und 49.0 für MeOD- d_4 .

Chemische Verschiebungen sind in ppm, Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Multipletts wurden wie folgt angegeben: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, t = Triplett, q = Quintett, s = Septett, m = Multiplett und daraus folgende Kombinationen.

Hochauflöste Massenspektrometrie wurde an einem LTQ-FT-ICR Massenspektrometer durchgeführt (ESI).

Optische Drehwerte wurden mit einem JASCO DIP-370 Polarimeter bestimmt.

Reinigung der Produkte wurde durch Säulenchromatographie erreicht (Merck silica gel 60, particle size 0.04 - 0.063 mm). Ausbeuten wurden nach der Reinigung bestimmt. Als Eluent wurden Gemische aus Petrolether/Ethylacetat, Petrolether/Aceton und Dichlormethan/Methanol/Wasser verwendet. Dünnschichtchromatographie wurde mit Merck Silica Gel 60 F_{254} TLC Platten durchgeführt. Entwicklung der Platten erfolgte mit Cer(IV) sulfate / Phosphomolybdänsäure. Lösungsmittel wurden von Sigma-Aldrich oder Merck gekauft und - falls nicht anders erwähnt - ohne weitere Aufreinigung oder Trocknung verwendet. Chemikalien wurden wie gekauft verwendet (Sigma, TCI, Acros, Alfa).

11.2. Durchführung und Produktcharakterisierung

11.2.1. Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylen mit Ketosen

Durchführung für L-Erythrose:

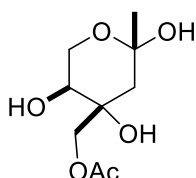
In einem Schnappdeckelglas wurden 4.0 mmol (1.0 Äq) Ketose, 8.0 mmol (2.0 Äq) Acetylaceton (**73**) und 4.0 mmol (1.0 Äq) DBU **47** in 2 mL Wasser gelöst und bei Raumtemperatur für 48 h gerührt (DC-Kontrolle). Das Rohprodukt wurde direkt per Säulenchromatographie gereinigt.

Allgemeine Durchführung für acetylierte Ketosen

In einem Schnappdeckelglas wurden 4.0 mmol (1.0 Äq) Ketose, 8.0 mmol (2.0 Äq) Acetylaceton (**73**) und 4.0 mmol (1.0 Äq) DBU **47** in 2 mL Wasser gelöst und bei Raumtemperatur für 8 Tage gerührt (DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Wassers unter verminderten Druck wurde der Rückstand in trockenem Pyridin aufgenommen und mit Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wurde über Nacht gerührt und anschließend wurden 100 mL gesättigte Natriumcarbonatlösung hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit 100 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck, wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Identifikation der Produkte.

((2S,4S,5S)-Tetrahydro-2,4,5-trihydroxy-2-methyl-2H-pyran-4-yl)methylacetat **95**



Ausbeute: 22 %.

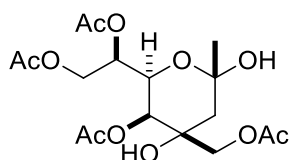
¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 4.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD-*d*₄) δ 172.5, 97.3, 73.1, 68.0, 67.3, 60.8, 41.5, 28.8, 20.8.

[α]_D²⁵ = - 1.2 (*c* = 1, Aceton).

HRMS berechnet für $C_9H_{16}O_6Na$ $[M+Na]^+$: 243,0839; gefunden: 243,0836.

((2S,4R,5S,6R)-Tetrahydro-2,4-trihydroxy-5-acetoxy-6-((R)-1,2-diacetoxyethyl)-2-methyl-2H-pyran-4-yl)methylacetat 100



Ausbeute: 39 %.

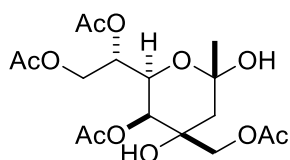
1H NMR (500 MHz, Aceton- d_6) δ 5.90 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.99 (ddd, J = 9.6, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.7, 1.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, Aceton- d_6) δ 170.8, 170.8, 170.4, 170.3, 97.5, 72.2, 69.1, 68.0, 67.1, 66.4, 63.6, 37.3, 29.1, 21.0, 20.9, 20.7, 20.6.

$[\alpha]_D^{25} = +41.7$ (c = 1, Aceton).

HRMS berechnet für $C_{17}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$: 429.1367; gefunden: 429.1369.

((2S,4R,5S,6R)-tetrahydro-2,4-trihydroxy-5-acetoxy-6-((S)-1,2-diacetoxyethyl)-2-methyl-2H-pyran-4-yl)methylacetat 101



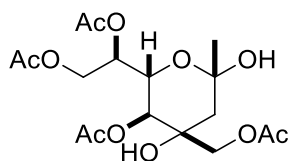
Ausbeute: 34 %.

1H NMR (500 MHz, Aceton- d_6) δ 5.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.17 (ddd, J = 7.7, 6.8, 3.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.1, 6.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 14.0 Hz, 1.1 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 14.0, 1.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H).

^{13}C NMR (125 MHz, Aceton- d_6) δ 170.8, 170.7, 170.4, 97.3, 72.5, 71.4, 68.3, 67.9, 66.7, 63.1, 37.3, 29.2, 21.1, 20.9, 20.7, 20.6.

HRMS berechnet für $C_{17}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$: 429.1367; gefunden: 429.1366

((2R,4R,5S,6S)-tetrahydro-2,4-dihydroxy-5-acetoxy-6-((R)-1,2-diacetoxyethyl)-2-methyl-2H-pyran-4-yl)methylacetat **102**



Ausbeute: 33 %.

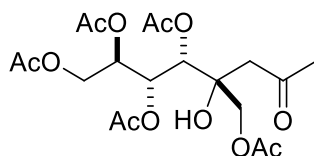
¹H NMR (500 MHz, Aceton-d₆) δ 5.83 (s, 1H), 5.30 (ddd, J = 8.4, 4.1, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.7, 8.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H). (dublett at 1.99 ppm (J = 14.2 Hz) only visible in HSQC).

¹³C NMR (125 MHz, Aceton-d₆) δ 170.8, 170.8, 170.6, 170.5, 97.6, 73.2, 68.7, 68.7, 67.4, 66.9, 64.0, 42.0, 28.7, 20.9, 20.7, 20.7, 20.6.

[α]_D²⁵ = - 17.2 (c = 1, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₆O₁₁Na [M+Na]⁺: 429.1367; gefunden: 429.1368.

(4R,5S,6R,7R)-4,5,6,7,8-Pentaacetoxy-4-(hydroxymethyl)octan-2-on **104**



Ausbeute: 39 %.

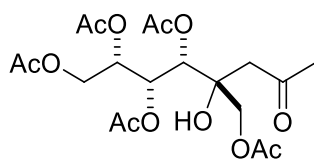
¹H NMR (500 MHz, Aceton-d₆) δ 5.56 (dd, J = 7.1, 2.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.09 (ddd, J = 7.1, 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, Aceton-d₆) δ 209.7, 170.8, 170.8, 170.7, 170.4, 170.4, 74.8, 72.1, 70.0, 68.8, 66.7, 62.3, 45.7, 31.8, 21.0, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6.

[α]_D²⁵ = + 33.9 (c = 1, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₉H₂₈O₁₂Na [M+Na]⁺: 471.1473; gefunden: 471.1474.

(4R,5S,6R,7S)-4,5,6,7,8-Pentaacetoxy-4-(hydroxymethyl)octan-2-on 105



Ausbeute: 34 %.

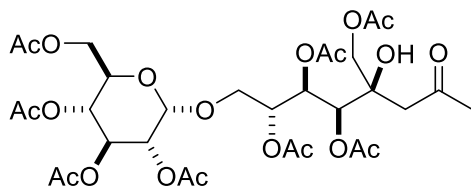
¹H NMR (500 MHz, Aceton-d₆) δ 5.64 (dd, J = 5.9, 4.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 5.9, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 4.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.99 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, Aceton-d₆) δ 210.0, 170.6, 170.2, 170.2, 74.8, 72.4, 71.1, 69.0, 66.7, 62.6, 45.9, 31.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6.

[α]_D²⁵ = - 1.4 (c = 1, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₉H₂₈O₁₂Na [M+Na]⁺: 471.1473; gefunden: 471.1470.

(4R,5S,6R,7R)-8-((2S,3R,4S,5S,6R)-Tetrahydro-3,4,5-acetoxy-6-(acetoxymethyl)-2H-pyran-2-yloxy)-4-hydroxy-5,6,7-triacetoxy-4-(acetoxymethyl)octan-2-on 106



Ausbeute: 38 %.

¹H NMR (500 MHz, Aceton-d₆) δ 5.61 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 10.1, 9.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.21 (td, J = 6.3, 3.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 10.2, 9.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.81 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 10.3, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, Aceton-d₆) δ 210.0, 170.7, 170.7, 170.5, 170.5, 170.3, 170.2, 170.0, 95.0, 74.9, 72.4, 71.2, 70.5, 70.4, 69.4, 69.3, 68.4, 66.8, 66.1, 62.6, 45.6, 31.8, 21.0, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6, 20.6, 20.5, 20.5.

[α]_D²⁵ = + 89.3 (c = 1, Aceton).

HRMS berechnet für $C_{31}H_{44}O_{20}Na$ $[M+Na]^+$: 759.2318; gefunden: 759.2321.

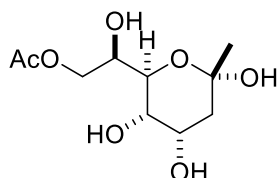
11.2.2. Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylen mit Aldosen

Allgemeine Vorschrift:

Zu einer Lösung aus 1 mmol Aldose in 2 mL Wasser wurden 2 mmol Acetylaceton (**73**) und 0.2 mmol Amin hinzugefügt. Nach 24 h wurden flüchtige Bestandteile unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie aufgereinigt (DCM/MeOH: 8/2). Die isolierten Produkte wurden in Pyridin aufgenommen und Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Nach 24 h wurden 50 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit jeweils 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Hexan/Aceton: 8/2).

Identifikation der Produkte:

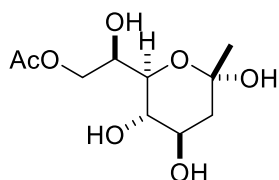
(R)-2-Hydroxy-2-((2R,3S,4S,6S)-3,4,6-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethylacetat anti-108



Für Charakterisierung siehe Kapitel (Strukturaufklärung Aldosen mit Acetylaceton)

HRMS calcd for $C_{10}H_{18}O_7Na$ $[M+Na]^+$: 273.0945 found: 273.0946

(R)-2-Hydroxy-2-((2R,3S,4R,6S)-3,4,6-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethylacetat syn-108

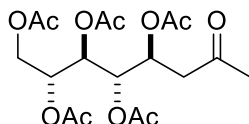


1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.29 (dd, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 4.17 (dt, J = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.9, 9.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 174.3, 96.8, 73.0, 71.8, 69.5, 69.2, 65.4, 41.6, 27.9, 20.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.0945 gefunden: 273.0950.

(2R,3R,4S,5S)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat anti-111



Ausbeute: 62 mg, 15 %.

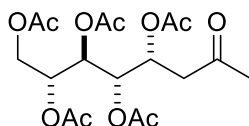
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (dt, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 6.3, 3.6 Hz, 1H), 5.27 (m, , 1H), 5.25 (ddd, J = 6.8, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.2, 6.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 17.1, 8.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 17.1, 3.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 170.7, 170.2, 170.0, 169.8, 169.7, 70.8, 69.8, 69.4, 68.0, 61.7, 43.0, 30.4, 21.0, 20.9, 20.8, 20.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7^\circ$ (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1364.

(2R,3R,4S,5R)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat syn-111



Untrennbares Gemisch mit C-Glykosid 75/25. Ausbeute: 240 mg, 47 % Produkt.

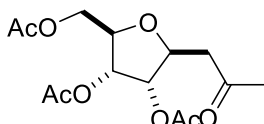
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (td, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.25 – 5.19 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.2, 170.6, 170.3, 170.1, 170.0, 169.7, 70.5, 69.9, 68.6, 66.8, 61.7, 43.8, 30.2, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +39^\circ$ (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1366.

(2R,3R,4S,5S)-2-(Acetoxymethyl)-5-(2-oxopropyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetat



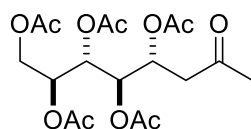
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.47 – 5.43 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (ddd, J = 7.6, 4.8, 3.1 Hz, 1H), 4.04

(dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 170.7, 169.7, 169.6, 77.2, 75.2, 72.4, 72.3, 63.7, 43.5, 30.5, 20.8, 20.8, 20.7.

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 339.1050 gefunden: 339.1051

(2S,3S,4R,5R)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentayl pentaacetat anti-ent-111



Ausbeute: 67 mg, 16 %.

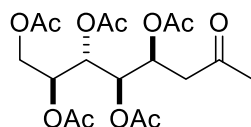
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (dt, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 6.3, 3.6$ Hz, 1H), 5.27 (m, , 1H), 5.25 (ddd, $J = 6.8, 6.4, 3.2$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 17.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 203.9, 170.7, 170.2, 170.0, 169.7, 169.7, 70.8, 69.8, 69.4, 68.0, 61.7, 43.0, 30.3, 21.0, 20.9, 20.8, 20.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1363.

(2S,3S,4R,5S)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentayl pentaacetat syn-ent-111



Ausbeute: 177 mg, 43 %.

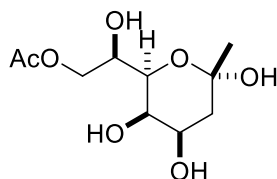
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.48 (td, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.25 – 5.19 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 12.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.2, 170.7, 170.4, 170.1, 170.0, 169.7, 70.5, 70.0, 68.7, 66.8, 61.7, 43.9, 30.3, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1369.

(R)-2-Hydroxy-2-((2R,3R,4R,6S)-3,4,6-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl-
acetat

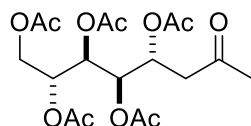


¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.35 (dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 1.76 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 174.4, 96.9, 70.4, 66.7, 66.3, 66.1, 65.7, 36.6, 28.1, 20.3.

HRMS berechnet für C₁₀H₁₈O₇Na [M+Na]⁺: 273.0945 gefunden: 273.0944.

(2R,3R,4R,5R)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat anti-112



Ausbeute: 176 mg, 43 %

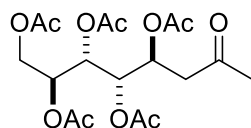
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 8.3, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.7, 7.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 170.7, 170.3, 170.1, 169.9, 70.5, 68.4, 67.8, 66.9, 61.9, 44.5, 30.3, 21.0, 21.0, 20.8, 20.8.

[α]_D²⁵ = +33° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₈H₂₆O₁₁Na [M+Na]⁺: 441.1367 gefunden: 441.1364.

(2S,3S,4S,5S)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat anti-ent-112



Ausbeute: 186 mg, 45 %.

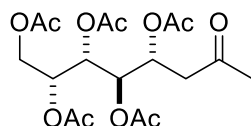
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 5.08 (ddd, *J* = 8.3, 5.4, 2.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 16.7, 7.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 16.8, 4.4 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.01 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 170.7, 170.3, 170.1, 169.9, 70.5, 68.4, 67.8, 66.9, 61.9, 44.5, 30.3, 21.0, 21.0, 20.8, 20.8.

$[\alpha]_D^{25} = -31^\circ$ (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $C_{18}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1367.

(2R,3S,4R,5R)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetate anti-113



Ausbeute: 78 mg, 19 %.

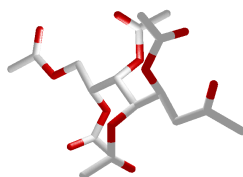
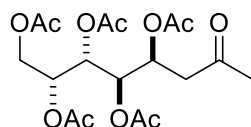
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33 (dt, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.0, 170.5, 170.4, 170.3, 170.0, 169.6, 69.2, 68.6, 68.0, 67.7, 61.8, 42.0, 30.2, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7.

$[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $C_{18}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1365.

(2R,3S,4R,5S)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat syn-113



Ausbeute: 184 mg, 44 %.

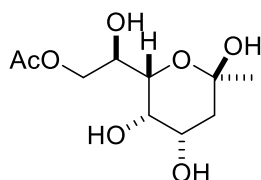
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 2H), 5.19 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.2, 170.6, 170.5, 170.4, 170.2, 170.0, 69.1, 67.9, 67.7, 66.5, 62.4, 43.8, 30.2, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7.

$[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $C_{18}H_{26}O_{11}Na$ $[M+Na]^+$: 441.1367 gefunden: 441.1364.

(R)-2-Hydroxy-2-((2S,3S,4S,6R)-3,4,6-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethylacetat

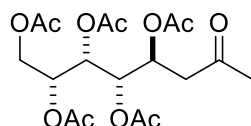


¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.31 (dd, *J* = 11.9, 3.0 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 8.6, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 11.9, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 13.1, 11.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 174.2, 96.8, 71.5, 69.2, 67.1, 66.0, 65.0, 36.5, 28.2, 20.2.

HRMS berechnet für C₁₀H₁₈O₇Na [M+Na]⁺: 273.0945 gefunden: 273.0949.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-7-Oxo-octan-1,2,3,4,5-pentaylpentaacetat anti-114



Ausbeute: 146 mg, 35 %.

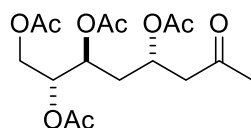
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (dt, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.24 (td, *J* = 5.8, 4.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 17.0, 4.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.0, 170.5, 170.2, 170.0, 169.9, 169.8, 71.0, 69.1, 68.6, 67.4, 61.8, 43.5, 30.3, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7.

[α]_D²⁵ = - 3° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₈H₂₆O₁₁Na [M+Na]⁺: 441.1367 gefunden: 441.1369.

(2*R*,3*S*,5*S*)-7-Oxo-octan-1,2,3,5-tetrayltetraacetate 115



Ausbeute: 269 mg, 75 %.

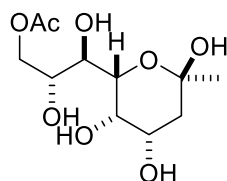
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.14 – 5.09 (m, 1H), 5.09 – 5.04 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 16.6, 5.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 16.6, 6.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.88 (ddd, *J* = 12.9, 10.3, 3.0 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 12.9, 10.1, 2.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 170.5, 170.2, 170.1, 170.1, 71.8, 67.8, 65.9, 61.8, 47.7, 34.0, 30.4, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6.

[α]_D²⁵ = - 1° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für C₁₆H₂₄O₉Na [M+Na]⁺: 383.1313 gefunden: 383.1311.

(2R,3R)-2,3-Dihydroxy-3-((2R,3S,4S,6R)-3,4,6-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propylacetat

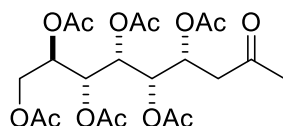


¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 1.83 – 1.77 (dd, *J* = 13.1, 12.0, 1H), 1.47 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 174.4, 96.8, 74.0, 70.3, 69.6, 68.4, 66.9, 66.0, 46.9, 30.0, 20.3.

HRMS berechnet für C₁₀H₁₈O₇Na [M+Na]⁺: 273.0945 gefunden: 273.0948.

(2R,3R,4R,5S,6R)-8-Oxononan-1,2,3,4,5,6-hexaylhexaacetat syn-119



Ausbeute: 20 mg, 5 %.

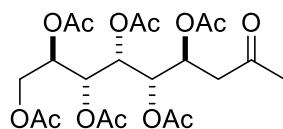
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (ddd, *J* = 7.1, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.02 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 17.4, 7.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.1, 170.8, 170.3, 170.3, 170.0, 169.9, 71.2, 68.6, 68.6, 67.9, 67.3, 61.7, 44.1, 30.1, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6.

[α]_D²⁵ = - 2° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für C₂₁H₃₀O₁₃Na [M+Na]⁺: 513.1579 gefunden: 513.1578.

(2R,3R,4R,5S,6S)-8-Oxononan-1,2,3,4,5,6-hexaylhexaacetat anti-119



Ausbeute: 83 mg, 17 %.

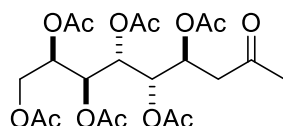
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.43 (dd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 5.30 (dt, *J* = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.03 (ddd, *J* = 6.5, 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.1, 7.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 170.7, 170.2, 170.1, 170.1, 170.0, 169.8, 71.0, 68.9, 68.8, 68.4, 67.5, 61.6, 43.3, 30.4, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 46° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.1579 gefunden: 513.1576.

(2R,3S,4R,5S,6S)-8-Oxononan-1,2,3,4,5,6-hexaylhexaacetat anti-120



Ausbeute: 199 mg, 41 %.

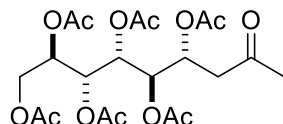
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.43 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.21 – 5.18 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 170.6, 170.5, 170.4, 170.0, 169.9, 169.8, 70.0, 67.8, 67.7, 67.2, 66.7, 62.3, 44.5, 30.3, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 4° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.1579 gefunden: 513.1576.

(2R,3R,4R,5R,6R)-8-Oxononan-1,2,3,4,5,6-hexaylhexaacetat anti-121



Ausbeute: 111 mg, 23 %.

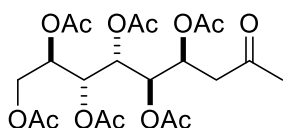
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J = 9.1, 5.2, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.9, 2.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.0, 9.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 204.1, 170.6, 170.5, 170.0, 170.0, 169.9, 169.7, 68.8, 68.2, 67.9, 67.7, 67.2, 62.0, 41.7, 30.1, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 25° (c = 1.0, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.1579 gefunden: 513.1580.

(2R,3R,4R,5R,6S)-8-Oxononan-1,2,3,4,5,6-hexaylhexaacetat syn-121



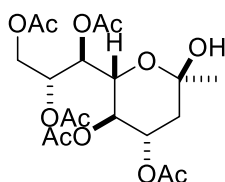
Untrennbares Gemisch mit Hemiketal 60/40. Ausbeute: 251 mg, 53 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.45 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 5.19 (ddd, *J* = 8.2, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (ddd, *J* = 8.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 17.2, 5.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 17.1, 8.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 170.6, 170.3, 170.1, 170.0, 169.9, 68.9, 68.1, 67.5, 66.9, 66.8, 62.0, 43.6, 30.1, 21.0, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7.

HRMS berechnet für C₂₁H₃₀O₁₃Na [M+Na]⁺: 513.1579 gefunden: 513.1578.

(1R,2R)-1-((2R,3R,4S,6R)-3,4-Diacetoxy-6-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)propane-1,2,3-triyltriacetate cyclo-syn-121

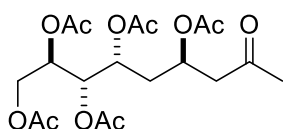


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (ddd, *J* = 7.6, 6.5, 2.2 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.25 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.67 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.6, 170.3, 170.2, 170.1, 97.0, 70.4, 69.7, 68.7, 68.0, 67.4, 62.9, 39.8, 29.3, 21.2, 21.1, 20.7, 20.7.

HRMS berechnet für C₁₉H₂₈O₁₃Na [M+Na]⁺: 471.1473 gefunden: 471.1476.

(2R,3S,4R,6R)-8-Oxononan-1,2,3,4,6-pentaylpentaacetat 122



Ausbeute: 360 mg, 84 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (dt, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.04 (ddd, *J* = 10.8, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 5.04 – 4.99 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 16.7, 5.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 16.7, 7.3 Hz,

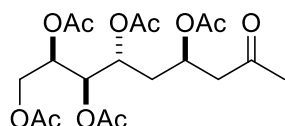
1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.92 – 1.85 (ddd, $J = 14.5, 10.6, 3.0, 1\text{H}$), 1.74 (ddd, $J = 14.5, 10.3, 2.9\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 170.7, 170.5, 170.4, 170.1, 170.0, 71.0, 68.5, 66.6, 66.3, 61.9, 47.9, 35.2, 30.6, 21.1, 21.0, 20.8, 20.8, 20.8.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +42^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton)

HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455.1524 gefunden: 455.1528.

(2R,3R,4R,6R)-8-Oxononan-1,2,3,4,6-pentaylpentaacetat 123



Ausbeute: 383 mg, 89 %.

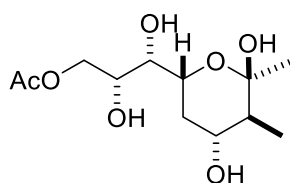
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.27 – 5.21 (m, 2H), 5.12 (tdd, $J = 6.8, 6.3, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (ddd, $J = 10.4, 5.5, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.8, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.8, 6.1\text{ Hz}$, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.7, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.6, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (ddd, $J = 14.7, 10.5, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.78 (ddd, $J = 14.7, 10.2, 2.6\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 205.0, 170.6, 170.4, 170.2, 170.2, 170.0, 71.3, 68.6, 67.0, 66.0, 61.9, 47.8, 34.2, 30.6, 21.0, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +27^\circ$ ($c = 1.0$, Aceton).

HRMS berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455.1524 gefunden: 455.1527.

(2R,3S)-3-((2R,4R,5S,6R)-4,6-Dihydroxy-5,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2,3-dihydroxypropylacetat

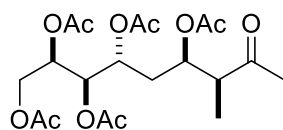


^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 4.20 – 4.14 (m, 2H), 4.04 (ddd, $J = 6.4, 5.4, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (ddd, $J = 11.8, 7.7, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.67 (td, $J = 11.0, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 3.50 (dd, $J = 7.7, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 2.17 (ddd, $J = 12.3, 4.6, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.40 – 1.26 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 174.2, 99.9, 72.5, 69.2, 67.8, 67.6, 65.9, 46.3, 36.0, 26.4, 20.3, 11.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 301.1258 gefunden: 301.1264.

(2R,3R,4R,6R,7S)-7-Methyl-pentaacetoxy-nonan-8-on syn-126



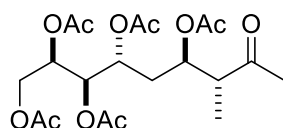
Untrennbares Gemisch *syn* / *anti* (75/25); Ausbeute: 344 mg, 58 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (m, 2H), 5.29 (ddd, *J* = 4.6, 6.3, 8.9, 1H), 5.14 (ddd, *J* = 5.5, 6.7, 9.0, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 4.9, 6.3, 8.9, 1H), 4.14 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (dq, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 4.2, 6.8, 9.2, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.1, 170.5, 170.4, 170.1, 170.1, 170.0, 71.2, 69.3, 68.6, 67.2, 61.8, 50.3, 31.7, 29.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 11.8.

HRMS berechnet für C₂₀H₃₁O₁₁ [M+H]⁺: 447.1861 gefunden: 447.1870.

(2R,3R,4R,6R,7R)-7-methyl-pentaacetoxy-nonan-8-on anti-126



Ausbeute: 15 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.24 – 5.18 (m, 2H), 5.08 (ddd, *J* = 10.7, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (dq, *J* = 7.2, 5.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (ddd, *J* = 15.8, 10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 15.2, 10.7, 2.5 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 170.3, 170.1, 170.1, 170.0, 169.9, 71.2, 69.4, 68.7, 67.2, 61.8, 50.3, 30.4, 28.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 11.2.

11.2.3. Aminkatalysierte Reaktion von Carbonylen mit Ketosen

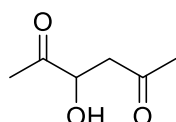
Vorschrift A. In einem Schnappdeckelglas wurden 2.0 mmol Dihydroxyaceton (**45**) in 9.0 mL Isopropanol suspendiert. 10.0 mmol Keton und der Katalysator (2.0 mmol *L*-Prolin (**12**) oder 0.4 mmol Trimethylethylendiamin (**130**)) wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde der Rückstand direkt durch Säulenchromatographie gereinigt.

Vorschrift B. In einem 25 mL Rundkolben wurden 2.0 mmol Ketose in 20 mL Methanol suspendiert. 10.0 mmol Aceton (**28**) wurden hinzugefügt und anschließend 2.0 mmol

L-Prolin (**12**) und 2.0 mmol DBU **47**. Das Gemisch wurde für 24 Stunden bei 64 °C gerührt. Flüchtige Bestandteile wurden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand direkt per Säulenchromatographie gereinigt.

Die Acetylierung wurde wie vorher beschrieben durchgeführt.

3-Hydroxyhexan-2,5-dion **129**¹¹¹



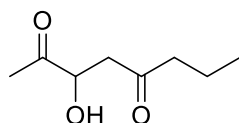
Ausbeute: 116.3 mg, 45 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (ddd, *J* = 6.3, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.3, 3.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.2, 6.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.4, 207.1, 73.7, 46.2, 30.8, 25.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₆H₁₂O₃⁺ [M+H]⁺: 131.0703, gefunden: 131.0703.

3-Hydroxyoctan-2,5-dion **136a**¹¹²



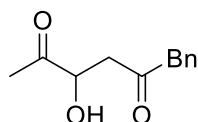
Untrennbares Gemisch kin/therm 93/7; Gesamtausbeute: 50.0 mg, 16 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (td, *J* = 5.9, 3.9 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.2, 3.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.1, 6.3 Hz, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.61 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.7, 209.5, 74.0, 45.7, 45.4, 25.5, 17.1, 13.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₅O₃⁺ [M+H]⁺: 181.0835, gefunden: 181.0839.

4-Hydroxy-1-phenylhexane-2,5-dion **137a**¹¹³



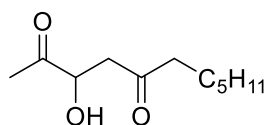
Ausbeute: 46.2 mg; 12 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.17 (m, 1H), 4.32 (dt, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 17.3, 3.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 17.3, 6.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.2, 206.9, 133.3, 129.6, 129.0, 127.4, 73.8, 50.9, 44.7, 25.5.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{13}O_3Na^+$ $[M+H]^+$: 229.0835, gefunden: 229.0837.

3-Hydroxyundecane-2,5-dion 138a¹¹⁴



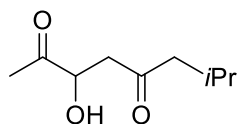
L-Prolin: Untrennbares Gemisch kin/therm 62/38. Gesamtausbeute: 81.3 mg, 21 %.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 (ddd, $J = 6.2, 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 17.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 17.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.8, 209.5, 74.0, 45.4, 43.9, 31.7, 28.9, 25.5, 23.5, 22.6, 14.1.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{11}H_{20}O_3Na^+$ $[M+Na]^+$: 223.1305, gefunden: 223.1305.

3-Hydroxy-7-methyloctane-2,5-dion 139a



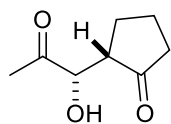
Ausbeute: 49.6 mg, 15 %.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (dd, $J = 6.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 17.3, 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 209.5, 209.4, 74.0, 52.7, 45.8, 25.5, 24.6, 22.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_9H_{16}O_3Na^+$ $[M+Na]^+$: 195.0992, gefunden: 195.0991.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)cyclopentan-1-on syn-140^{61c}

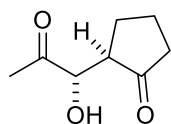


Untrennbares Gemisch *syn/anti* 65/36; Gesamtausbeute: 112.4 mg, 36 %.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (dd, $J = 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 4H), 1.85 – 1.77 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 217.8, 208.7, 75.7, 50.7, 38.4, 25.2, 21.8, 20.8.

anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)cyclopentan-1-on anti-140

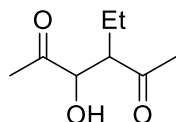


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.85 – 1.77 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.6, 208.0, 76.4, 51.5, 38.8, 26.4, 25.4, 21.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₈H₁₃O₃⁺ [M+H]⁺: 157.0859, gefunden: 157.0856

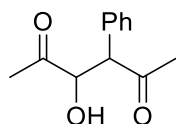
3-Ethyl-4-hydroxyhexane-2,5-dion syn-136b



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (dd, *J* = 4.2, 3.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.87 – 2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.83 (ddd, *J* = 14.2, 9.0, 7.4 Hz, 1H), 1.39 (ddd, *J* = 14.1, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.5, 208.9, 77.3, 57.0, 29.8, 26.3, 19.4, 12.6.

3-Hydroxy-4-phenylhexane-2,5-dion 137b



Untrennbares Gemisch *syn/anti*: 8/2; Gesamtausbeute: 16.1 mg, 4%.

syn-8c

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.31 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 4.78 (dd, *J* = 4.3, 3.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.4, 208.2, 133.4, 129.9, 129.1, 128.4, 77.6, 61.1, 29.5, 26.9.

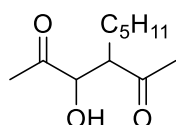
HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₃O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 229.0835, gefunden: 229.0837.

anti-8c

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.26, 209.22, 134.89, 129.39, 129.26, 128.38, 79.52, 61.34, 30.01, 27.08.

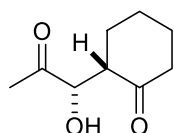
3-Hydroxy-4-pentylhexane-2,5-dion 138b



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (dd, *J* = 4.3, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 6H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.6, 208.9, 76.9, 55.5, 32.0, 29.7, 27.7, 26.3, 26.9, 22.5, 14.1.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)cyclopentan-1-on *syn*-141



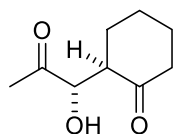
Untrennbares Gemisch *syn/anti* 33/66; Gesamtausbeute: 100.0 mg, 30 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (dd, *J* = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.77 – 1.70 (m, 3H), 1.69 – 1.57 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.2, 210.5, 75.5, 53.1, 42.1, 26.8, 26.5, 26.5, 24.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₄O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 193.0835, gefunden: 193.0833.

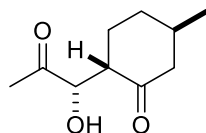
anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)cyclopentan-1-on *anti*-141^{61c}



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.02 (dddd, *J* = 12.8, 5.9, 3.0, 1.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 3H), 1.96 – 1.80 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.2, 210.1, 77.9, 53.8, 42.0, 30.3, 26.9, 25.8, 24.8.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-5-methylcyclohexan-1-on *syn*-142a

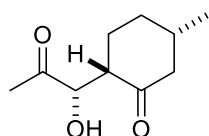


Untrennbares Gemisch *syn-a/syn-c/anti-d* 12/22/66; Gesamtausbeute: 99.1 mg, 27 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (br. s, 1H), 3.33 (br. s, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 14.1, 5.4 Hz, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 210.4, 76.2, 52.4, 48.7, 31.5, 30.2, 26.6, 21.9, 19.3.

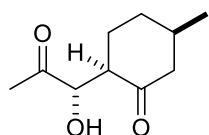
syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-5-methylcyclohexan-1-on syn-142c



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.65 (br. s, 1H), 3.24 (br. s, 1H), 2.77 – 2.72 (m, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 13.8, 3.8, 2.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.0, 210.7, 75.5, 52.4, 50.4, 34.8, 33.4, 26.7, 25.5, 22.5.

anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-5-methylcyclohexan-1-on anti-142d

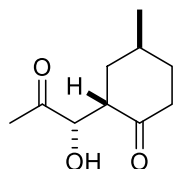


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (br. s, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 2.99 (dddd, *J* = 13.1, 5.9, 3.0, 1.2 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.8, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 4H), 1.47 – 1.34 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 210.4, 77.9, 53.1, 50.3, 34.9, 33.7, 29.3, 26.0, 22.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₇O₃⁺ [M+H]⁺: 185.1172, gefunden: 185.1173.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-methylcyclohexan-1-on syn-143a

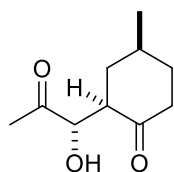


Untrennbares Gemisch *syn-a/anti-b/syn-c/anti-d* 12/70/14/2; Gesamtausbeute: 122.7 mg; 34 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (br. s, 1H), 3.39 (br. s, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 3H), 1.72 – 1.33 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 210.0, 76.7, 48.9, 41.4, 38.5, 32.4, 32.3, 26.3, 19.1.

anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-methylcyclohexan-1-on anti-143b^{61c}

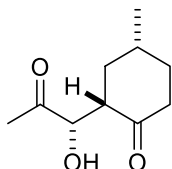


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (br. s, 1H), 3.55 (br. s, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 13.6, 5.4, 3.0 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.36 – 1.33 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 212.5, 210.1, 77.9, 53.1, 41.4, 38.4, 35.0, 31.8, 25.9, 21.5.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.1172, gefunden: 185.1175.

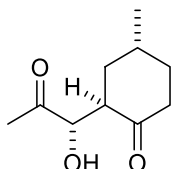
syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-methylcyclohexan-1-on **syn-143c**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (br. s, 1H), 3.27 (br. s, 1H), 2.85 (dddd, J = 13.0, 5.8, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 2.53 – 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 3H), 1.72 – 1.33 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 211.4, 210.7, 75.6, 52.3, 34.9, 34.5, 31.5, 27.0, 26.7, 21.6.

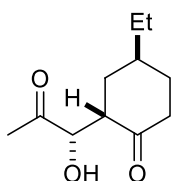
anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-methylcyclohexan-1-on **anti-143d**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.12 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 212.7, 209.8, 78.6, 49.3, 36.2, 32.3, 29.8, 29.4, 24.0, 18.6.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-ethylcyclohexan-1-on **syn-144a**

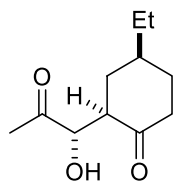


Untrennbares Gemisch *syn-a/anti-b/syn-c/anti-d*: 17/56/21/3; Gesamtausbeute: 97.5 mg; 25 %.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 212.2, 210.0, 76.6, 48.8, 38.5, 33.9, 29.8, 29.8, 26.3, 25.6, 12.2.

anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-ethylcyclohexan-1-on *anti*-144b

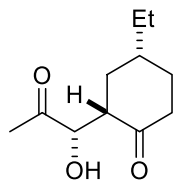


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.09 (dddd, *J* = 13.3, 5.7, 2.9, 1.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.7, 210.0, 78.0, 53.0, 41.3, 38.3, 36.0, 32.6, 28.8, 25.9, 11.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₈O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 221.1148, gefunden: 221.1146

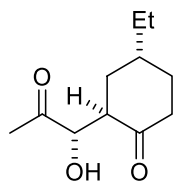
syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-ethylcyclohexan-1-on *syn*-144c



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (dd, *J* = 4.8, 2.3 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.47 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.6, 210.6, 75.6, 52.3, 41.3, 37.9, 32.4, 32.2, 28.9, 26.6, 11.8.

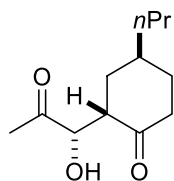
anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-ethylcyclohexan-1-on *anti*-144d



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.89 – 3.84 (m, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 212.9, 209.8, 78.6, 49.4, 38.2, 33.8, 33.8, 29.8, 28.8, 25.2, 12.3.

syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-propylcyclohexan-1-on syn-145a

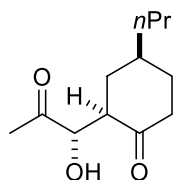


Inseparable mixture *syn-a/anti-b/syn-c/anti-d*: 10/51/34/6. Overall yield: 157.5 mg; 38 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.45 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 210.0, 76.5, 48.9, 38.5, 35.0, 31.7, 30.2, 30.1, 26.3, 20.8, 14.3.

anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-propylcyclohexan-1-on anti-145b

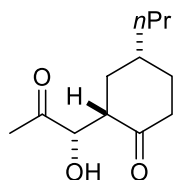


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 13.3, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.40 – 1.23 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.6, 210.1, 77.9, 53.1, 41.3, 38.2, 36.3, 36.3, 33.0, 25.9, 20.4, 14.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₂₀O₃Na⁺ [*M*+Na]⁺: 235.1305, gefunden: 235.1305

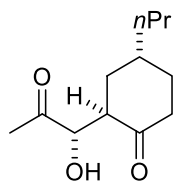
syn-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-propylcyclohexan-1-on syn-145c



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.45 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 210.0, 76.5, 48.9, 38.5, 35.0, 31.7, 30.2, 30.1, 26.3, 20.8, 14.3.

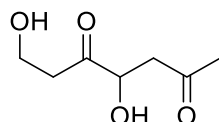
anti-2-(1-Hydroxy-2-oxopropyl)-4-propylcyclohexan-1-on anti-145d



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.22 (m, 4H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 213.0, 209.9, 78.5, 49.5, 38.4, 34.6, 34.1, 31.9, 30.2, 26.6, 20.9, 14.3.

4,7-Dihydroxyheptane-2,5-dione 146



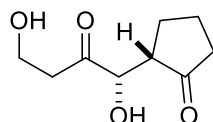
Ausbeute: 45.8 mg; 15%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.03 (dd, *J* = 17.6, 3.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.6, 6.1 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 207.8, 73.9, 57.9, 46.2, 40.4, 30.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₇H₁₂O₄Na⁺ [M+H]⁺: 183.0628, gefunden: 183.0634

syn-2-(1,4-Dihydroxy-2-oxobutyl)cyclopentan-1-on syn-147



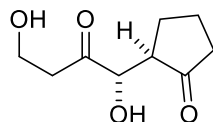
Untrennbares Gemisch *syn/anti*: 6/4. Gesamtausbeute: 36.5 mg; 10 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 13.4, 6.7, 4.2 Hz, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.42 – 2.22 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.3, 211.6, 75.6, 57.7, 51.0, 40.4, 38.4, 22.1, 20.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₄O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 209.0784, gefunden: 209.0790

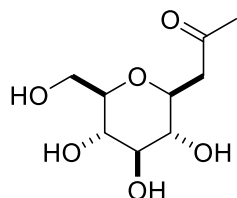
anti-2-(1,4-Dihydroxy-2-oxobutyl)cyclopentan-1-on anti-147



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 2H), 2.89 (ddd, *J* = 17.1, 6.7, 4.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 17.1, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.22 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 219.6, 210.8, 76.6, 58.0, 51.6, 40.5, 38.8, 26.3, 21.2.

1-C-(β-D-Glucopyranosyl)-propan-2-on 148¹¹⁵



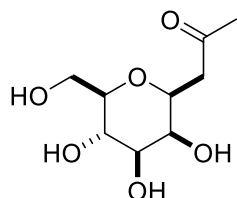
Untrennbares Gemisch **18/19**: 40/60. Gesamtausbeute: 116.7 mg; 27 %.

¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 3.85 (dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 9.5, 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.3, 8.9 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 9.5, 9.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.7, 3.1, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.7, 9.2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 215.7, 82.1, 79.7, 77.8, 75.6, 72.3, 63.2, 48.2, 32.4.

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₆O₆Na⁺ [M+Na]⁺: 243.0839, gefunden: 243.0840

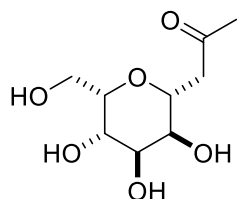
1-C-(β-D-Mannopyranosyl)-propan-2-on 149^{43d}



¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 4.03 (ddd, *J* = 8.4, 4.5, 0.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.7, 9.6 Hz, 1H), 3.36 (ddd, *J* = 9.6, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.2, 4.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O): δ 213.3, 80.5, 74.6, 74.4, 71.3, 67.6, 61.7, 45.1, 30.4.

1-C-(β-D-Gulopyranosyl)-propan-2-on 150



Ausbeute: 92.9 mg; 22 %.

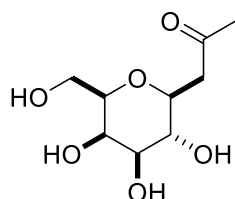
¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.07 (td, *J* = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 6.8, 5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 16.5, 9.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 213.7, 75.0, 71.7, 70.0, 69.6, 67.7, 61.1, 46.0, 29.8.

[α]_D²⁵ = +12 (c = 1, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₆O₆Na⁺ [M+Na]⁺: 243.0839, gefunden: 243.0839

1-C-(β-D-Galactopyranosyl)-propan-2-on 151^{45c}



Ausbeute: 74.0 mg; 17 %.

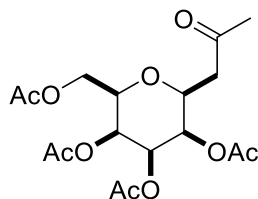
¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 3.93 (dd, *J* = 3.5, 0.5 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 3H), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.7, 3.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 16.6, 9.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 213.7, 78.9, 76.0, 74.1, 70.8, 69.4, 61.5, 46.1, 30.1.

[α]_D²⁵ = +2 (c = 1, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₉H₁₆O₆Na⁺ [M+Na]⁺: 243.0839, gefunden: 243.0835

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-propan-2-on β-152



Ausbeute: 55.1 mg; 8 %.

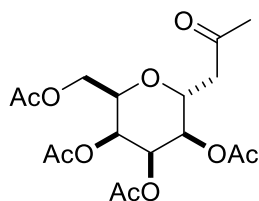
¹H NMR (500 MHz, Aceton) δ 5.28 (dt, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.19 (dt, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 7.8, 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 3H), 2.78 (dd, *J* = 17.0, 7.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.0, 5.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, Aceton) δ 205.1, 170.9, 170.8, 170.6, 169.7, 75.5, 74.1, 69.4, 68.6, 66.5, 62.8, 44.9, 30.2, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5.

[α]_D²⁵ = -8 (c = 1, Aceton).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₇H₂₄O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 411.1262, gefunden: 411.1263

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-talopyranosyl)-propan-2-on **152**



Ausbeute: 14.8 mg; 2 %.

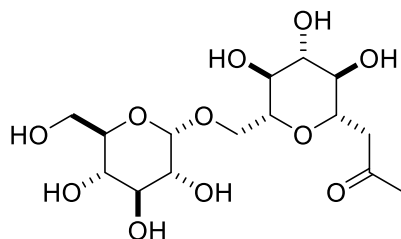
¹H NMR (500 MHz, Aceton) δ 5.34 (ddd, J = 7.3, 5.2, 4.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 6.8, 6.4, 3.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 17.3, 6.7 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 17.3, 6.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, Aceton) δ 205.4, 170.8, 170.5, 170.2, 170.1, 82.5, 79.0, 77.9, 77.1, 70.8, 63.4, 42.7, 20.9, 20.7, 20.7, 20.6.

$[\alpha]_D^{25} = +7$ (c = 0.7, Aceton).

HRMS (ESI) berechnet für $C_{17}H_{24}O_{10}Na^+$ $[M+Na]^+$: 411.1262, gefunden: 411.1261

1-C-(β -D-Isomaltosyl)-propan-2-on **153**



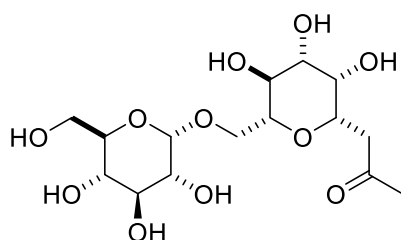
Untrennbares Gemisch **26/27**: 1/1. Gesamtausbeute: 146.8 mg; 20 %.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.90 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 3H), 3.76 – 3.57 (m, 9H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 16.9, 2.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.9, 9.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 212.8, 97.8, 78.1, 77.4, 75.5, 73.2, 73.0, 71.7, 71.4, 69.5, 69.4, 65.7, 60.4, 45.5, 29.8.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{15}H_{26}O_{11}Na^+$ $[M+Na]^+$: 405.1367, gefunden: 405.1366

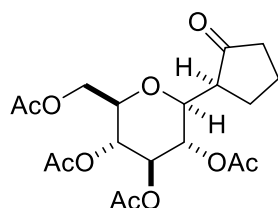
1-C-(β -D-Epiisomaltosyl)-propan-2-on **154**



¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 4.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 8.9, 4.0, 0.9 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 9H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 17.4, 8.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 17.5, 4.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, D₂O) δ 212.5, 97.8, 78.2, 74.3, 74.1, 73.1, 71.7, 71.4, 70.7, 69.5, 66.6, 65.8, 60.5, 44.4, 29.7.

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-cyclopentan-2-on *syn*-β-155



Ausbeute: 94.5 mg; 12 %.

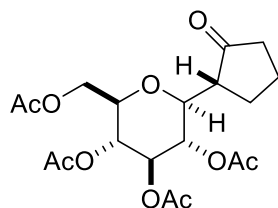
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.96 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.2, 9.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 10.1, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.4, 170.7, 170.3, 169.8, 169.7, 75.7, 75.6, 74.4, 69.9, 68.6, 62.0, 48.9, 39.0, 22.5, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.7.

[α]_D²⁵ = -42 (c = 1.0, Aceton).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1424

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-cyclopentan-2-on *anti*-β-155

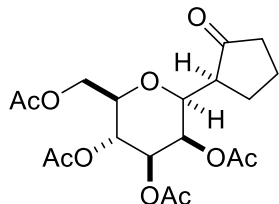


Untrennbares Gemisch *anti*-β-28/*syn*-β-29: 2/8. Gesamtausbeute: 57.2 mg; 7 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (dd, *J* = 9.9, 9.3 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92 – 1.85 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 216.1, 170.7, 170.5, 169.5, 169.5, 76.9, 76.0, 74.8, 69.3, 68.5, 62.2, 49.0, 39.2, 25.7, 23.9, 21.0, 20.7, 20.7, 20.6.

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-β-156

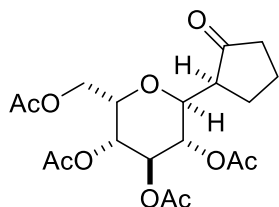


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.51 (dd, *J* = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 9.9, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 217.5, 170.7, 170.3, 170.1, 169.9, 76.4, 75.1, 72.4, 70.4, 66.2, 62.8, 50.4, 38.0, 24.8, 21.1, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1422

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-idopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-α-157

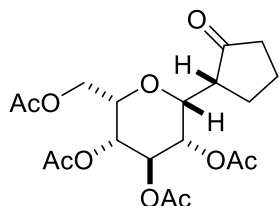


Untrennbares Gemisch *syn-α-30/syn-β-31*: 1/9. Gesamtausbeute: 62.0 mg; 8 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.45 – 5.39 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 2H), 4.62 (dd, *J* = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 1H), 2.31 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.80 – 1.76 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 217.9, 170.7, 169.9, 169.9, 169.8, 71.0, 70.6, 70.4, 69.8, 69.7, 60.3, 48.9, 39.0, 22.4, 21.0, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7.

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-idopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-β-157



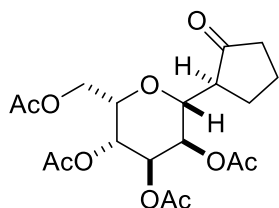
Untrennbares Gemisch *syn-β-30/anti-β-31*: 45/55. Gesamtausbeute: 47.9 mg; 6 %.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.41 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 5.7, 5.1 Hz, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 217.7, 170.7, 170.0, 169.9, 169.4, 78.0, 77.2, 76.3, 76.3, 72.6, 62.3, 49.1, 38.3, 25.6, 21.1, 21.0, 21.0, 20.9, 20.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1419

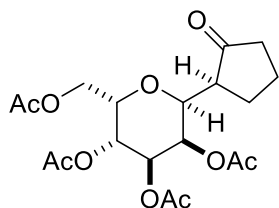
1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-gulopyranosyl)-cyclopentan-2-one anti-β-158



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 7.2, 4.5 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 3.7, 1.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.8, 7.2 Hz, 1H), 2.34 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 216.9, 170.7, 169.8, 169.6, 169.3, 73.7, 69.7, 68.5, 66.7, 66.5, 62.8, 48.8, 39.4, 25.7, 21.3, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8.

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-gulopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-α-158



Ausbeute: 5.0 mg; 1 %.

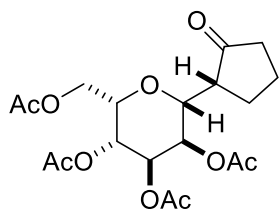
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (ddd, *J* = 2.7, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 3H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.3, 170.7, 169.7, 169.7, 168.4, 73.6, 73.0, 68.0, 66.4, 65.4, 62.3, 50.3, 38.4, 25.2, 21.1, 21.1, 21.0, 20.9, 20.9.

[α]_D²⁵ = +22 (c = 0.7, Aceton).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1418

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-gulopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-β-158

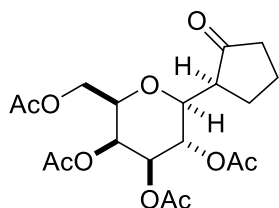


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.78 – 1.67 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 219.4, 170.6, 169.8, 169.7, 169.4, 72.2, 72.0, 68.4, 66.7, 66.7, 61.7, 48.8, 39.3, 22.4, 21.0, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1420

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-β-159



Yield: 89.5 mg; 11 %.

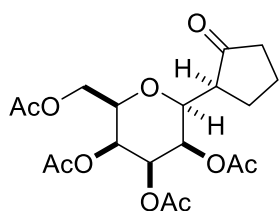
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (dd, *J* = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (td, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.13 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) 2.12 – 2.02 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.8, 170.6, 170.4, 170.2, 170.1, 76.3, 74.1, 72.4, 67.7, 67.4, 61.3, 49.0, 39.3, 22.7, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.8.

[α]_D²⁵ = -42 (c = 1, Aceton).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₆O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 437.1418, gefunden: 437.1423

1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-talopyranosyl)-cyclopentan-2-on syn-β-160



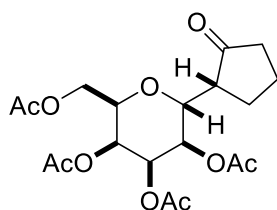
Untrennbares Gemisch *syn*- β -**33**/*syn*- α -**33**/*anti*- α -**33**: 6/2/2. Gesamtausbeute: 45.6 mg; 6 %.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (ddd, $J = 7.1, 5.5, 3.9$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 3.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 4.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.9, 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.14 – 2.11 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 217.6, 170.6, 170.1, 169.6, 169.5, 81.3, 79.0, 77.9, 77.4, 70.0, 62.8, 48.4, 38.0, 25.6, 21.0, 20.9, 20.9, 20.7, 20.7.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437.1418, gefunden: 437.1422

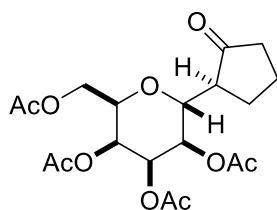
1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-talopyranosyl)-cyclopentan-2-on *syn*- α -**160**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.33 (ddd, $J = 6.7, 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.18 (ddd, $J = 7.3, 4.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.98 – 4.94 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 6.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 218.1, 170.3, 170.1, 170.0, 169.9, 81.3, 80.1, 78.6, 72.0, 70.0, 62.4, 49.9, 38.8, 22.7, 20.9, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7.

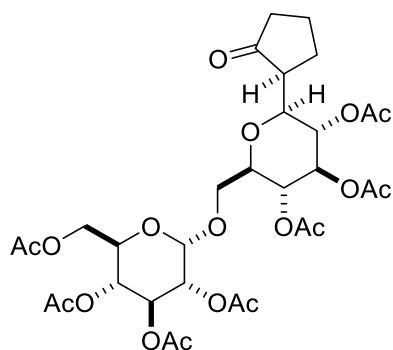
1-C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-talopyranosyl)-cyclopentan-2-on *anti*- α -**160**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.25 – 5.23 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 5.10 – 5.06 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 6.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 217.6, 170.7, 170.7, 170.2, 170.0, 81.2, 79.2, 78.7, 71.6, 70.2, 62.7, 50.6, 38.8, 23.8, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7.

1-C-(2,3,4,6,8,9,10,12-Octa-O-acetyl- β -D-isomatosyl)-cyclopentan-2-on syn-161



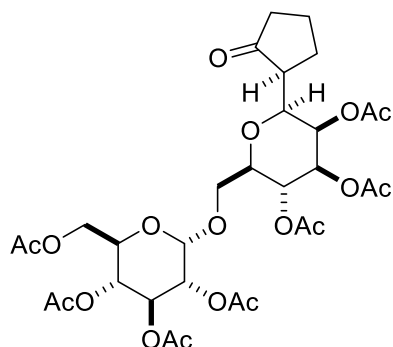
Ausbeute: 87.1 mg; 7 %.

^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 5.39 (dd, J = 10.2, 9.5 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 9.8 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 10.2, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 9.9, 5.5, 2.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 217.4, 170.8, 170.7, 170.4, 170.2, 170.1, 170.1, 170.1, 96.2, 76.9, 76.2, 75.1, 71.4, 70.7, 70.6, 70.0, 69.5, 68.3, 66.6, 62.7, 49.2, 39.2, 24.5, 23.2, 21.2, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 725.2263, gefunden: 725.2265

1-C-(2,3,4,6,8,9,10,12-Octa-O-acetyl- β -D-epiisomatosyl)-cyclopentan-2-on syn-162



Ausbeute: 80.5 mg; 6 %.

^1H NMR (500 MHz, Aceton) δ 5.61 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.2, 9.4 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 10.1, 9.4 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.15 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.85 – 1.73 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Aceton) δ 217.0, 170.7, 170.6, 170.6, 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 95.7, 77.4, 75.9, 73.1, 71.4, 71.0, 70.6, 69.6, 68.4, 67.3, 67.1, 62.8, 50.3, 38.4, 26.4, 21.3, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.6.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{18}\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 725.2263, gefunden: 725.2263

11.2.4. Ugi-Mehrkomponentenreaktion an ungeschützten Ketosen

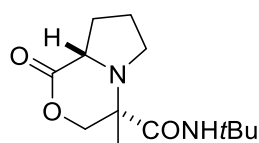
Vorschrift A

In einem 10 mL Rundkolben wurden 1.0 mmol Keton, 0.7 mmol Aminosäure in 3.0 mL Trifluorethanol suspendiert. 0.7 mmol Isonitril und 0.1 mmol DBU **47** wurden hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand direkt über Säulenchromatographie gereinigt.

Vorschrift B

In einem 10 mL Rundkolben, 1.0 mmol Ketose, 0.7 Aminosäure wurden in 5 mL Methanol suspendiert. 0.2 mmol Trifluorethanol, 0.7 mmol Isonitril und 0.1 mmol DBU **47** wurden hinzugefügt und das Gemisch für 3 Stunden (L-Erythrose) oder 24 Stunden (Ketoheptosen) unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand direkt durch Säulenchromatographie gereinigt.

(4S,8S)-N-(tert-Butyl)-4-methyl-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin-4-carboxamid
syn-169



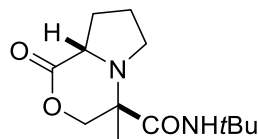
Untrennbares Gemisch (*syn/anti*: 77/23). Gesamtausbeute: 109.7 mg; 62 %.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.23 (s, 1H), 4.34 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 7.8 Hz), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 172.9, 172.0, 72.1, 59.0, 56.3, 49.9, 45.8, 28.3, 25.0, 22.3, 16.6.

HRMS (ESI-MS) m/z : berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 277.1523; gefunden: 277.1520.

(4R,8S)-N-(tert-Butyl)-4-methyl-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin-4-carboxamid
anti-169

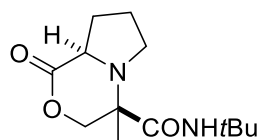


¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.43 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 19.1, 7.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 170.7, 68.9, 60.2, 56.9, 50.0, 47.2, 28.9, 28.2, 24.1, 18.8.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₃N₂Na [M+Na]⁺: 277.1523 gefunden: 277.1520.

(4R,8R)-N-(tert-Butyl)-4-methyl-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin-4-carboxamid
syn-ent-169



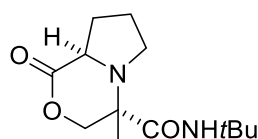
Ausbeute: 96.0 mg (mit 20 % trans-Produkt); 45 %.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 7.23 (s, 1H), 4.34 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 7.8 Hz), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*6): δ 172.9, 172.0, 72.1, 59.0, 56.3, 49.9, 45.8, 28.3, 25.0, 22.3, 16.6.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₃N₂Na [M+Na]⁺: 277.1523 gefunden: 277.1520.

(4S,8R)-N-(tert-Butyl)-4-methyl-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin-4-carboxamid
anti-ent-169



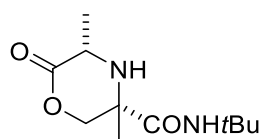
Ausbeute: 36.8 mg (mit 10 % cis-Produkt); 19 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.43 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 19.1, 7.4 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.17 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 170.7, 68.9, 60.2, 56.9, 50.0, 47.2, 28.9, 28.2, 24.1, 18.8.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₃N₂Na [M+Na]⁺: 277.1523 gefunden: 277.1520.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3,5-dimethyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-178



Ausbeute: 56.7 mg; 36 %.

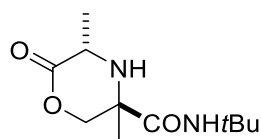
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 173.0, 71.6, 57.6, 49.8, 47.4, 28.2, 21.3, 17.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = -67 (c = 0.7, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₂₀O₃N₂Na [M+Na]⁺: 251.1366, gefunden: 251.1363.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3,5-dimethyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-178



Ausbeute: 49.4 mg; 31 %.

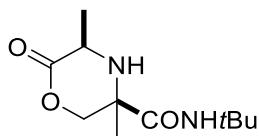
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (dq, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.0, 172.7, 71.0, 57.1, 49.8, 48.2, 28.3, 23.3, 16.2.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 66 (c = 1, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₂₀O₃N₂Na [M+Na]⁺: 251.1366, gefunden: 251.1363.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3,5-dimethyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-178



Ausbeute: 40.4 mg; 26 %.

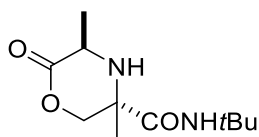
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 173.0, 71.6, 57.6, 49.8, 47.4, 28.2, 21.3, 17.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = +70 (c = 0.9, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₂₀O₃N₂Na [M+Na]⁺: 251.1366, gefunden: 251.1363.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3,5-dimethyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-178



Ausbeute: 40.9 mg; 26 %.

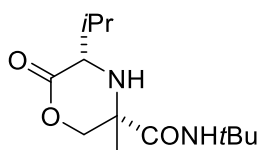
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (dq, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.0, 172.7, 71.0, 57.1, 49.8, 48.2, 28.3, 23.3, 16.2.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 57 (c = 1, Methanol).

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₂₀O₃N₂Na [M+Na]⁺: 251.1366, gefunden: 251.1363.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-179



Ausbeute: 131.4 mg; 74 %.

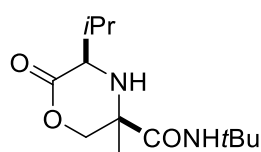
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.3, 3.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.1, 171.4, 71.0, 57.4, 56.4, 49.7, 28.7, 28.2, 21.5, 18.4, 17.5.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 120 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₃H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 279.1679 gefunden: 279.1676.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-179



Ausbeute: 125.1 mg; 70 %.

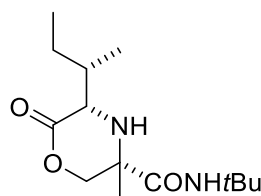
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 6.3, 3.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.1, 171.4, 71.0, 57.4, 56.4, 49.7, 28.7, 28.2, 21.5, 18.4, 17.5.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 113 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₃H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 279.1679 gefunden: 279.1676.

(3S,5S)-5-((S)-sec-Butyl)-N-(tert-butyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-180



Ausbeute: 116.6 mg; 62 %.

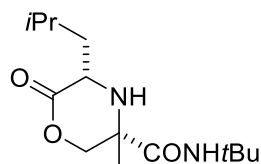
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 4.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.51 (dq, J = 15.1, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 1.36 – 1.23 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.1, 171.4, 70.8, 57.3, 56.4, 49.7, 35.8, 28.2, 24.9, 21.6, 14.8, 12.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 116 (c = 1, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1836 gefunden: 293.1834.

(3*S*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyl)-3-methyl-5-isobutyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-181



Ausbeute: 86.1 mg; 46 %.

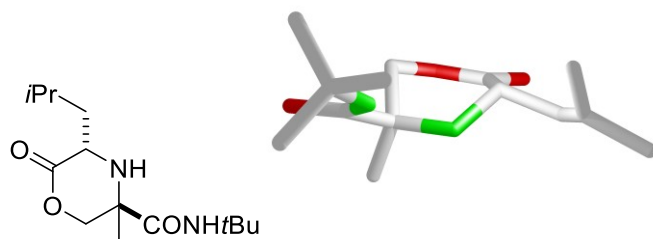
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 4.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 12.7, 7.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 1H), 1.60 (ddd, J = 13.5, 8.1, 5.5 Hz, 1H), 1.35 – 1.25 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.0, 172.8, 71.3, 57.5, 49.9, 49.8, 41.0, 28.1, 23.8, 23.1, 22.1, 21.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 109 (c = 1, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1836 gefunden: 293.1833.

(3*R*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyl)-3-methyl-5-isobutyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-181



Ausbeute: 46.2 mg; 25 %.

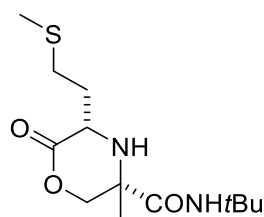
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 4.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.97 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.53 (ddd, J = 13.8, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 1.43 (ddd, J = 14.2, 10.0, 4.4 Hz, 1H), 1.26 (s, J = 6.2 Hz, 9H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.3, 173.1, 70.4, 57.0, 50.1, 49.6, 38.5, 28.2, 23.8, 23.5, 23.5, 21.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 68 (c = 1, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1836 gefunden: 293.1833.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-182



Ausbeute: 84.6 mg; 42 %.

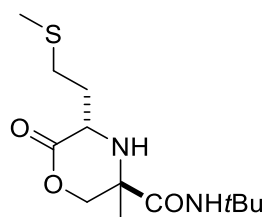
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.8, 5.8 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (ddt, J = 15.0, 12.2, 5.7 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 14.8, 9.1, 5.7 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.9, 172.2, 71.5, 57.5, 50.8, 49.8, 31.2, 29.3, 28.2, 21.4, 14.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +80 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1400 gefunden: 311.1397.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-182



Ausbeute: 62.0 mg; 31 %.

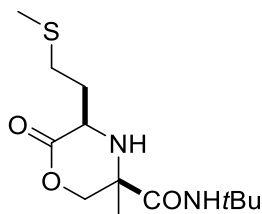
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 11.8, 9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 8.5, 6.0, 2.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.7, 172.7, 70.8, 56.9, 50.6, 49.8, 29.7, 28.5, 28.2, 23.5, 14.4.

$[\alpha]_D^{25} = -93$ ($c = 0.7$, Methanol).

HRMS berechnet für $C_{13}H_{24}O_3N_2SNa$ $[M+Na]^+$: 311.1400 gefunden: 311.1399.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-
ent-182



Ausbeute: 82.0 mg; 41 %.

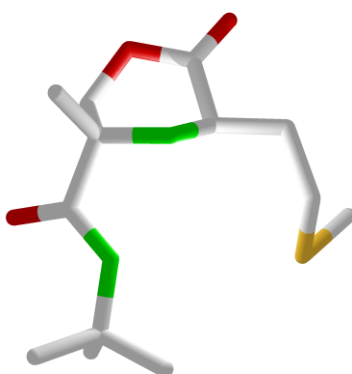
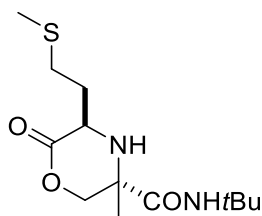
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 4.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 12.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (ddt, $J = 15.0, 12.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.73 (ddt, $J = 14.8, 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.9, 172.2, 71.5, 57.5, 50.8, 49.8, 31.2, 29.3, 28.2, 21.4, 14.7.

$[\alpha]_D^{25} = -79$ ($c = 1.0$, Methanol).

HRMS berechnet für $C_{13}H_{24}O_3N_2SNa$ $[M+Na]^+$: 311.1400 gefunden: 311.1397.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3-methyl-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-
ent-182



Ausbeute: 69.2 mg; 35 %.

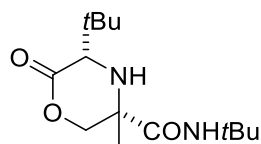
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 11.8, 9.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 8.5, 6.0, 2.4$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.7, 172.7, 70.8, 56.9, 50.6, 49.8, 29.7, 28.5, 28.2, 23.5, 14.4.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 98 (c = 0.7, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 311.1400 gefunden: 311.1397.

(3S,5S)-N,5-Di-tert-butyl-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-183



Ausbeute: 162.6 mg; 86 %.

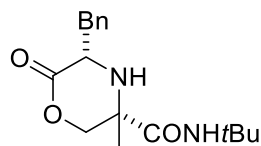
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 4.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.8, 170.3, 71.1, 59.5, 57.9, 49.8, 33.1, 28.2, 26.0, 21.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = - 70 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1836 gefunden: 293.1832.

(3S,5S)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-184



Ausbeute: 111.2 mg; 53 %.

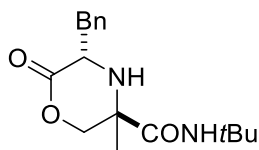
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.9, 172.0, 137.8, 130.0, 128.1, 126.2, 71.3, 57.5, 52.8, 49.6, 36.9, 28.1, 21.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -100 (c = 0.7, Methanol).

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 327.1679 gefunden: 327.1676.

(3R,5S)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-184



Ausbeute: 59.0 mg; 28 %.

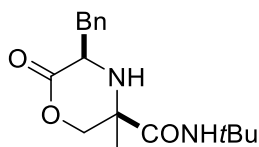
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 5.6, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.2 Hz, 1H), 1.19 (s, J = 8.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.2, 172.9, 138.9, 129.2, 128.2, 126.2, 70.1, 56.9, 53.9, 49.1, 35.1, 28.0, 23.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 23 (c = 1, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 327.1679 gefunden: 327.1676.

(3R,5R)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-184



Ausbeute: 127.4 mg; 60 %.

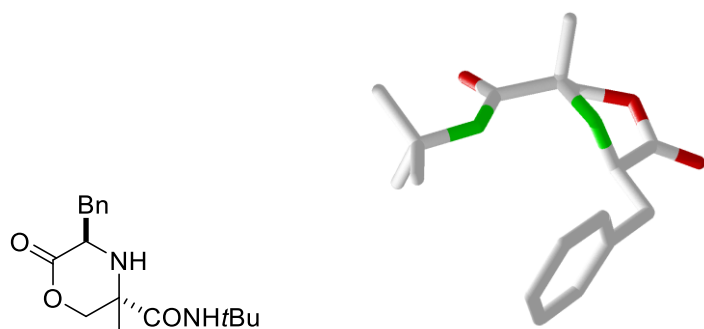
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.7, 5.8 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.9, 172.0, 137.8, 130.0, 128.1, 126.2, 71.3, 57.5, 52.8, 49.6, 36.9, 28.1, 21.5.

$[\alpha]_D^{25}$ = +107 (c = 0.8, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 327.1679 gefunden: 327.1677.

(3S,5R)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-184



Ausbeute: 52.0 mg; 25 %.

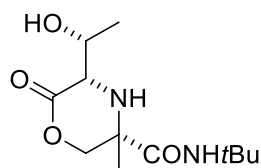
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 5.6, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.2 Hz, 1H), 1.19 (s, J = 8.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 172.9, 138.9, 129.2, 128.2, 126.2, 70.1, 56.9, 53.9, 49.1, 35.1, 28.0, 23.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = +58 (c = 0.75, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 327.1679 gefunden: 327.1677.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-185



Ausbeute: 26.4 mg; 15 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

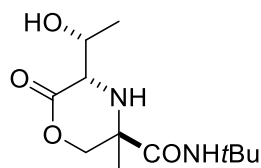
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.8, 170.8, 72.5, 64.7, 57.1, 56.8, 49.9, 28.1, 21.3, 20.0.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 76 (c = 0.7, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₂H₂₂O₄N₂Na [M+Na]⁺: 281.1472 gefunden: 281.1468.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid

anti-185



Ausbeute: 53.0 mg; 30 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (pd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

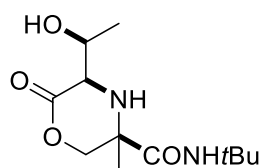
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.2, 170.7, 71.5, 65.4, 58.6, 56.6, 49.9, 28.3, 23.1, 20.2.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 31 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₂H₂₂O₄N₂Na [M+Na]⁺: 281.1472 gefunden: 281.1468.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid

syn-ent-185



Ausbeute: 25.5 mg; 15 %.

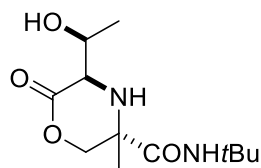
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.8, 170.8, 72.5, 64.7, 57.1, 56.8, 49.9, 28.1, 21.3, 20.2.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 86 (c = 0.7, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₂H₂₂O₄N₂Na [M+Na]⁺: 281.1472 gefunden: 281.1470.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid
anti-ent-185



Ausbeute: 62.7 mg; 35 %.

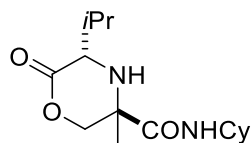
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (pd, J = 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.31 (m, 1H), 2.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.2, 170.7, 71.5, 65.4, 58.6, 56.6, 49.9, 28.3, 23.1, 20.2.

$[\alpha]_D^{25} = + 31$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₂H₂₂O₄N₂Na [M+Na]⁺: 281.1472 gefunden: 281.1470.

(3R,5S)-N-Cyclohexyl-3-methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid *anti-188*



Ausbeute: 129.5 mg; 66 %.

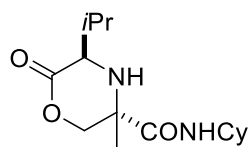
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.05 (qd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.34 – 1.08 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.2, 171.1, 71.7, 58.3, 56.8, 47.3, 32.4, 32.2, 29.5, 25.2, 24.4, 23.2, 19.4, 17.6.

$[\alpha]_D^{25} = - 57$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₅H₂₆O₃N₂Na [M+Na]⁺: 305.1836 gefunden: 305.1837.

(3S,5R)-N-Cyclohexyl-3-methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-188



Ausbeute: 139.9 mg; 71 %.

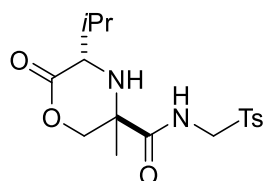
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.05 (qd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.34 – 1.08 (m, 5H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.2, 171.1, 71.7, 58.3, 56.8, 47.3, 32.4, 32.2, 29.5, 25.2, 24.4, 23.2, 19.4, 17.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 62 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₅H₂₆O₃N₂Na [M+Na]⁺: 305,1837. gefunden: 305.1837.

(3R,5S)-3-methyl-5-isopropyl-6-oxo-N-(tosylmethyl)morpholine-3-carboxamide anti-189



Ausbeute: 80.5 mg; 32 %.

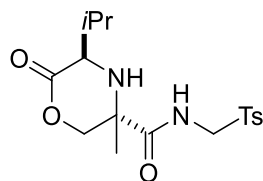
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.80 – 4.63 (m, 2H), 4.29 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.4, 170.3, 144.8, 134.6, 129.8, 128.5, 71.5, 60.2, 58.3, 57.0, 29.9, 22.8, 21.1, 19.1, 17.6.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 24 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₄O₅N₂SNa [M+Na]⁺: 391.1298 gefunden: 391.1298.

(3S,5R)-3-Methyl-5-isopropyl-6-oxo-N-(tosylmethyl)morpholine-3-carboxamide anti-ent-189



Ausbeute: 77.1 mg; 30 %.

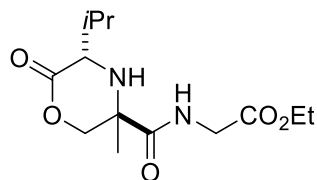
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.80 – 4.63 (m, 2H), 4.29 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.4, 170.3, 144.8, 134.6, 129.8, 128.5, 71.5, 60.2, 58.3, 57.0, 29.9, 22.8, 21.1, 19.1, 17.6.

$[\alpha]_D^{25} = +24$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₇H₂₄O₅N₂SNa [M+Na]⁺: 391.1298 gefunden: 391.1299.

((3R,5S)-3-Methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carbonyl)glycinethylester anti-190



Ausbeute: 141.5 mg; 71 % (72 h rt).

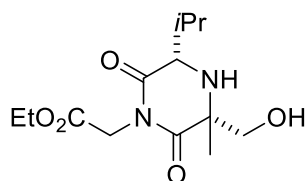
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 17.4, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174.0, 170.7, 169.7, 71.9, 60.6, 58.3, 56.7, 40.8, 29.8, 23.1, 19.1, 17.7, 14.0.

$[\alpha]_D^{25} = -44$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₅N₂Na [M+Na]⁺: 309.1421 gefunden: 309.1420.

2-((3R,5S)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-3-methyl-2,6-dioxopiperazin-1-yl)essigsäureethylester 191



Ausbeute: 75.8 mg; 38 % (12 h RT).

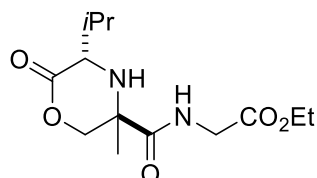
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.21 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174.7, 172.7, 167.6, 66.7, 60.9, 59.9, 57.4, 40.2, 28.5, 19.1, 18.6, 16.4, 14.0.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 21 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für $C_{13}H_{22}O_5N_2Na$ $[M+Na]^+$: 309.1421 gefunden: 309.1421.

((3S,5R)-3-Methyl-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carbonyl)glycinethylester anti-ent-190



Ausbeute: 135.1 mg; 68 % (72 h RT).

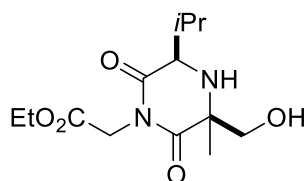
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 2H), 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 17.4, 5.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174.0, 170.7, 169.7, 71.9, 60.6, 58.3, 56.7, 40.8, 29.8, 23.1, 19.1, 17.7, 14.0.

$[\alpha]_D^{25}$ = + 51 (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für $C_{13}H_{22}O_5N_2Na$ $[M+Na]^+$: 309.1421 gefunden: 309.1420.

2-((3S,5R)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-3-methyl-2,6-dioxopiperazin-1-yl)essigsäureethylester ent-191



Ausbeute: 30.7 mg; 16 % (12 h RT).

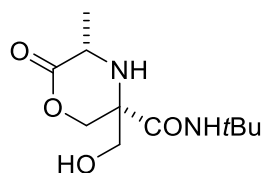
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.21 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.40 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174.7, 172.7, 167.6, 66.7, 60.9, 59.9, 57.4, 40.2, 28.5, 19.1, 18.6, 16.4, 14.0.

$[\alpha]_D^{25} = +20$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für $C_{13}H_{22}O_5N_2Na$ $[M+Na]^+$: 309.1421 gefunden: 309.1421.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-193



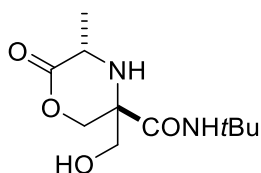
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (47/53); Gesamtausbeute: 90.3 mg; 53 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.77 (s, 1H), 5.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.84 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.6, 68.7, 63.1, 62.3, 50.0, 47.8, 28.3, 17.2.

HRMS berechnet für $C_{11}H_{20}O_4N_2Na$ $[M+Na]^+$: 267.1315 gefunden: 267.1312.

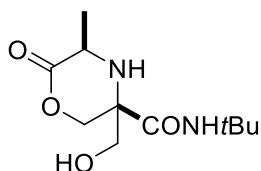
(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-193



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 3.57 (dq, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.0, 68.1, 64.7, 61.5, 50.0, 47.8, 28.4, 16.2.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-193



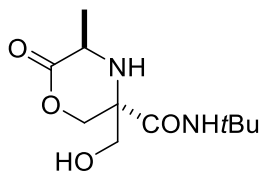
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (50:50); Gesamtausbeute: 99.0 mg; 58 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.77 (s, 1H), 5.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.84 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.6, 68.7, 63.1, 62.3, 50.0, 47.8, 28.3, 17.2.

HRMS berechnet für C₁₁H₂₀O₄N₂Na [M+Na]⁺: 267.1315 gefunden: 267.1312.

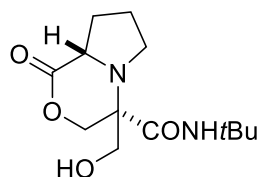
(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-methyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-193



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 3.57 (dq, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.0, 68.1, 64.7, 61.5, 50.0, 47.8, 28.4, 16.2.

(4S,8S)-N-(tert-Butyl)-4-(hydroxymethyl)-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin -4-carboxamid syn-192



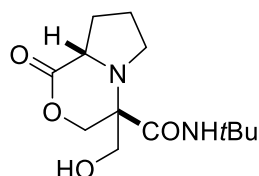
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (50/50). Gesamtausbeute: 133.2 mg; 71 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.36 (s, 1H), 5.33 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 170.6, 69.1, 62.5, 61.6, 57.6, 50.0, 46.0, 28.3, 25.7, 22.7.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₄N₂Na [M+Na]⁺: 293.1472 gefunden: 293.1473.

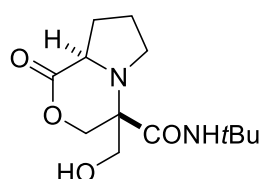
(4R,8S)-N-(tert-Butyl)-4-(hydroxymethyl)-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin-4-carboxamid anti-192



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.37 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.99 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.2, 169.3, 67.6, 63.6, 62.5, 57.3, 50.2, 46.8, 28.3, 28.1, 23.9.

(4R,8R)-N-(tert-Butyl)-4-(hydroxymethyl)-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2,1][1,4]oxazin -4-carboxamid syn-ent-192



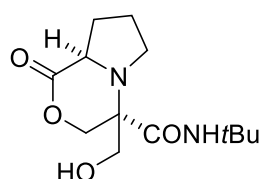
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (44/56). Gesamtausbeute: 134.9 mg; 72 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.36 (s, 1H), 5.33 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 170.6, 69.1, 62.5, 61.6, 57.6, 50.0, 46.0, 28.3, 25.7, 22.7.

HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1472 gefunden: 293.1473.

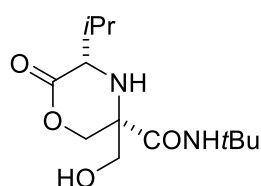
(4S,8R)-N-(tert-butyl)-4-(hydroxymethyl)-1-oxohexahydro-1H-pyrrolo[2.1][1,4]oxazine -4-carboxamide anti-ent-192



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.37 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.4, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.99 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.2, 169.3, 67.6, 63.6, 62.5, 57.3, 50.2, 46.8, 28.3, 28.1, 23.9.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-194



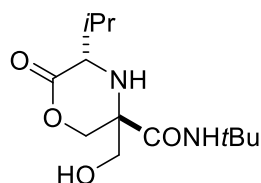
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (50/50). Gesamtausbeute: 140.1 mg; 74 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.5, 171.4, 68.2, 63.0, 62.0, 56.7, 50.0, 28.7, 28.3, 18.6, 17.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 295.1628 gefunden: 295.1629.

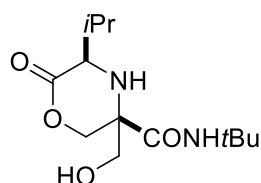
(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-194



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.9, 171.1, 68.2, 65.0, 61.6, 56.7, 50.0, 28.7, 28.4, 19.7, 17.3.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-194



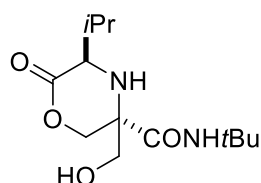
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (52/48). Gesamtausbeute: 133.8 mg; 71 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 6.9, 3.8 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.5, 171.4, 68.2, 63.0, 62.0, 56.7, 50.0, 28.7, 28.3, 18.6, 17.4.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₄O₄N₂Na [M+Na]⁺: 295.1628 gefunden: 295.1629.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-194

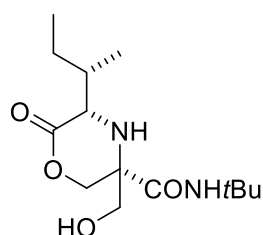


¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 5.10 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H),

4.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 11.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.9, 171.1, 68.2, 65.0, 61.6, 56.7, 50.0, 28.7, 28.4, 19.7, 17.3.

(3*S*,5*S*)-5-((*S*)-*sec*-Butyl)-*N*-(*tert*-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid
syn-195



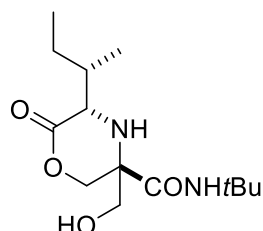
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (53/47). Gesamtausbeute: 127.5 mg; 64 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 5.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 6.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.33 – 1.27 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.6, 171.3, 68.1, 63.1, 61.9, 56.7, 49.9, 35.8, 28.3, 24.8, 15.0, 12.1.

HRMS berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 309.1785 gefunden: 309.1785.

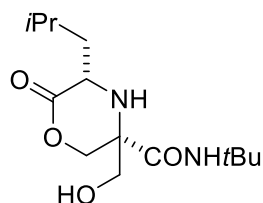
(3*R*,5*S*)-5-((*S*)-*sec*-Butyl)-*N*-(*tert*-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid
anti-195



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 5.10 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 11.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.24 – 1.17 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.7, 171.0, 68.2, 64.9, 61.6, 56.5, 50.0, 35.0, 28.4, 24.0, 16.0, 11.5.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isobutyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-196



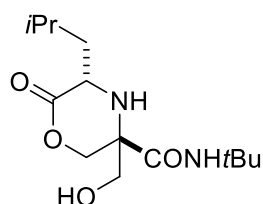
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (32/68). Gesamtausbeute: 126.7 mg; 64 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.70 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.9, 171.6, 68.4, 63.3, 61.9, 50.2, 50.0, 40.5, 28.3, 24.0, 23.1, 22.0.

HRMS berechnet für C₁₄H₂₆O₄N₂Na [M+Na]⁺: 309.1785 gefunden: 309.1786

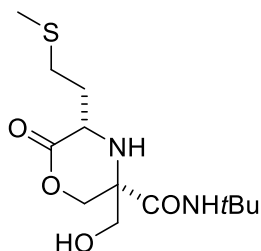
(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-isobutyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-196



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 4.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.78 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.4, 171.4, 67.6, 65.1, 61.5, 49.8, 49.8, 38.5, 28.3, 23.9, 23.5, 21.2.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-197



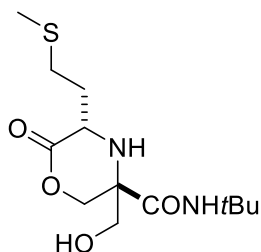
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (35/65). Gesamtausbeute: 121.0 mg; 57 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 5.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.6, 5.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.79 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.3, 171.4, 68.7, 63.1, 62.2, 51.1, 50.1, 30.9, 29.3, 28.3, 14.7.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₄O₄N₂SNa [M+Na]⁺: 327.1349 gefunden: 327.1350.

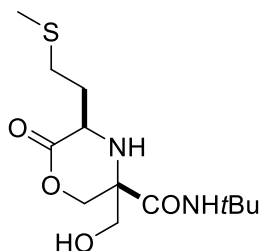
(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-197



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.70 (s, 1H), 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.7 Hz, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 171.1, 68.0, 65.1, 61.5, 50.4, 50.0, 29.7, 28.7, 28.3, 14.4.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-197



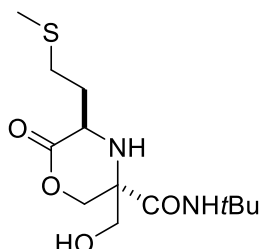
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (35/65). Gesamtausbeute: 126.6 mg; 60 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 5.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.6, 5.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.79 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.3, 171.4, 68.7, 63.1, 62.2, 51.1, 50.1, 30.9, 29.3, 28.3, 14.7.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₄O₄N₂SNa [M+Na]⁺: 327.1349 gefunden: 327.1350.

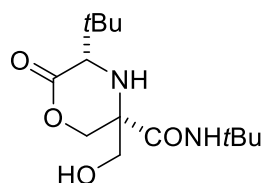
(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3-(hydroxymethyl)-5-(2-(methylthio)ethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-197



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.70 (s, 1H), 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.7 Hz, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 171.1, 68.0, 65.1, 61.5, 50.4, 50.0, 29.7, 28.7, 28.3, 14.4.

(3S,5S)-N,5-Di-tert-butyl-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-198



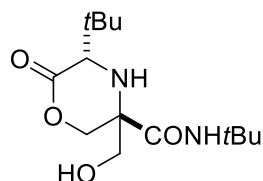
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (53/47). Gesamtausbeute: 148.5 mg; 75 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.06 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.4, 170.3, 68.5, 62.7, 62.1, 59.7, 50.0, 33.1, 28.2, 26.0.

HRMS berechnet für C₁₄H₂₆O₄N₂Na [M+Na]⁺: 309.1785 gefunden: 309.1784.

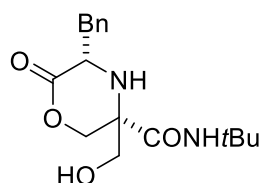
(3R,5S)-N,5-Di-tert-butyl-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-198



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 5.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.07 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.3, 170.8, 67.9, 65.1, 62.3, 59.6, 50.0, 33.0, 28.4, 26.3.

(3S,5S)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-199



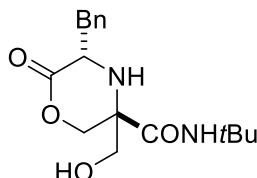
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (29/71). Gesamtausbeute: 162.8 mg; 73 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 5H), 5.17 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 6.5, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.4, 137.7, 129.8, 128.2, 126.4, 68.5, 62.8, 62.1, 53.0, 49.9, 36.9, 28.2.

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1628 gefunden: 343.1626.

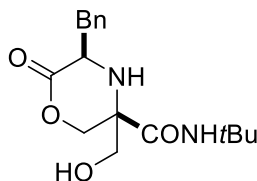
(3*R*,5*S*)-5-Benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-199



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 4.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 12.9, 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.0, 171.2, 138.9, 129.2, 128.3, 126.3, 67.6, 65.2, 61.6, 53.7, 49.4, 35.3, 28.1.

(3*R*,5*R*)-5-Benzyl-*N*-(*tert*-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-199



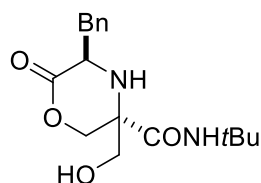
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (29/71). Gesamtausbeute: 165.7 mg; 74 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.58 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 5H), 5.17 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 6.5, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.4, 137.7, 129.8, 128.2, 126.4, 68.5, 62.8, 62.1, 53.0, 49.9, 36.9, 28.2.

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1628 gefunden: 343.1627.

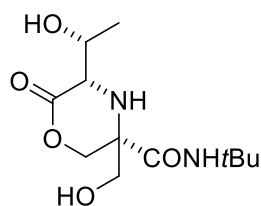
(3S,5R)-5-Benzyl-N-(tert-butyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-199



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.36 – 7.28 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 4.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 12.9, 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.1, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.0, 171.2, 138.9, 129.2, 128.3, 126.3, 67.6, 65.2, 61.6, 53.7, 49.4, 35.3, 28.1.

(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-200



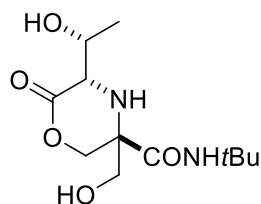
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (35/65). Gesamtausbeute: 75.8 mg; 40 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.4, 170.9, 69.4, 65.1, 62.8, 61.5, 57.3, 50.1, 28.2, 20.4.

HRMS berechnet für C₁₂H₂₂O₅N₂Na [M+Na]⁺: 297.1421 gefunden: 297.1422.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-200

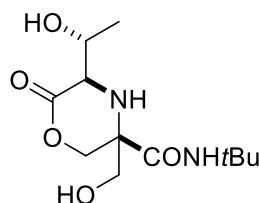


¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 4.19 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.8,

5.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.1, 170.7, 68.3, 64.6, 64.4, 60.9, 57.5, 50.0, 28.3, 20.3.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-200



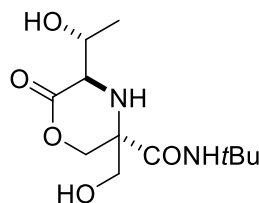
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (35/65); Gesamtausbeute: 63.8 mg; 34 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 5.18 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.4, 170.9, 69.4, 65.1, 62.8, 61.5, 57.3, 50.1, 28.2, 20.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 297.1421 gefunden: 297.1422.

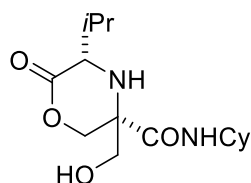
(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-5-((R)-1-hydroxyethyl)-3-(hydroxymethyl)-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-ent-200



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 5.25 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.1, 170.7, 68.3, 64.6, 64.4, 60.9, 57.5, 50.0, 28.3, 20.3.

(3S,5S)-N-Cyclohexyl-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-201



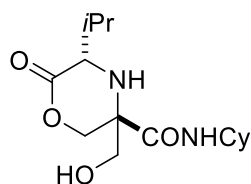
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (47/53). Gesamtausbeute: 120.5 mg; 58 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.76 – 1.48 (m, 5H), 1.34 – 1.10 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.4, 171.3, 68.2, 63.1, 61.8, 56.9, 47.4, 32.3, 32.2, 28.8, 25.1, 24.4, 24.1, 18.7, 17.5.

HRMS berechnet für C₁₅H₂₆O₄N₂Na [M+Na]⁺: 321.1785 gefunden: 321.1787.

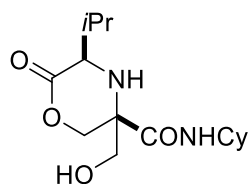
(3R,5S)-N-Cyclohexyl-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-201



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.76 – 1.48 (m, 5H), 1.34 – 1.10 (m, 5H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.6, 170.7, 68.5, 65.0, 61.4, 57.5, 47.4, 32.4, 32.2, 29.0, 25.2, 24.4, 24.1, 19.5, 17.4.

(3R,5R)-N-Cyclohexyl-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid syn-ent-201



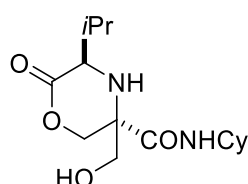
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (50/50); Gesamtausbeute: 127.2 mg; 61 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.76 – 1.48 (m, 5H), 1.34 – 1.10 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.4, 171.3, 68.2, 63.1, 61.8, 56.9, 47.4, 32.3, 32.2, 28.8, 25.1, 24.4, 24.1, 18.7, 17.5.

HRMS berechnet für C₁₅H₂₆O₄N₂Na [M+Na]⁺: 321.1785 gefunden: 321.1785.

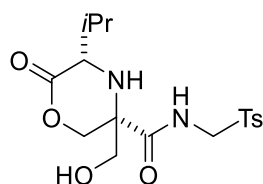
(3*S*,5*R*)-*N*-Cyclohexyl-3-(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid anti-
ent-201



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.53 – 3.50 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.76 – 1.48 (m, 5H), 1.34 – 1.10 (m, 5H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.6, 170.7, 68.5, 65.0, 61.4, 57.5, 47.4, 32.4, 32.2, 29.0, 25.2, 24.4, 24.1, 19.5, 17.4.

(3*S*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxo-*N*-(tosylmethyl)morpholin-3-carboxamid
syn-202



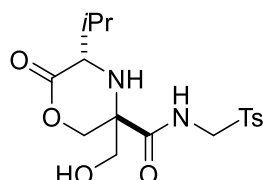
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (80/20). Gesamtausbeute: 176.8 mg; 66 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 171.3, 144.6, 134.4, 129.8, 128.6, 67.6, 62.9, 62.0, 60.3, 56.8, 28.9, 21.2, 18.7, 17.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.1247 gefunden: 407.1247.

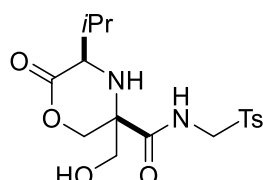
(3R,5S)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxo-N-(tosylmethyl)morpholin-3-carboxamid
anti-202



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 170.9, 144.7, 134.7, 129.9, 128.6, 68.3, 64.7, 61.5, 58.6, 57.4, 29.4, 21.2, 19.1, 17.5.

(3R,5R)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxo-N-(tosylmethyl)morpholin-3-carboxamid *syn-*
ent-202



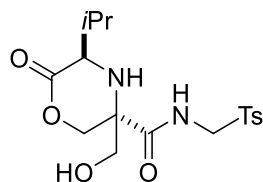
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (85/15). Gesamtausbeute: 186.0 mg; 70 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 171.3, 144.6, 134.4, 129.8, 128.6, 67.6, 62.9, 62.0, 60.3, 56.8, 28.9, 21.2, 18.7, 17.4.

HRMS berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.1247 found: 407.1246.

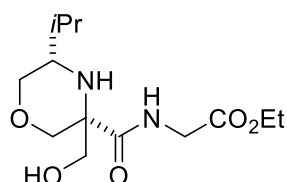
(3*S*,5*R*)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxo-*N*-(tosylmethyl)morpholin-3-carboxamid anti-
ent-202



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 170.9, 144.7, 134.7, 129.9, 128.6, 68.3, 64.7, 61.5, 58.6, 57.4, 29.4, 21.2, 19.1, 17.5.

((3*S*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholine-3-carbonyl)glycinethylester
syn-203



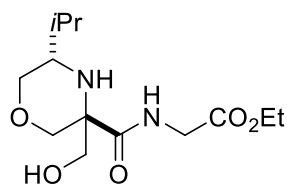
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (76/24). Gesamtausbeute: 137.1 mg; 65 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.4, 169.5, 67.9, 63.2, 61.7, 60.6, 57.1, 41.2, 29.0, 18.8, 17.6, 14.0.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₆N₂Na [M+Na]⁺: 325.1370 gefunden: 325.1372.

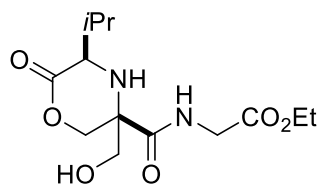
((3*R*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholine-3-carbonyl)glycinethylester
anti-203



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.4, 171.1, 169.7, 68.8, 64.9, 61.3, 60.6, 57.5, 41.0, 29.4, 19.2, 17.5, 14.0.

((3*R*,5*R*)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholine-3-carbonyl)glycinethylester *syn-*
ent-203



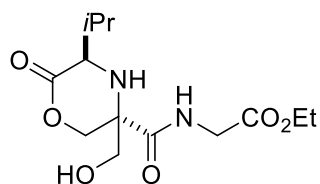
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (70:30). Gesamtausbeute: 132.5 mg; 63 %.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9, 5.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.2, 171.4, 169.5, 67.9, 63.2, 61.7, 60.6, 57.1, 41.2, 29.0, 18.8, 17.6, 14.0.

HRMS berechnet für C₁₃H₂₂O₆N₂Na [M+Na]⁺: 325.1370 gefunden: 325.1371.

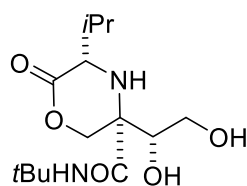
((3S,5R)-3-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholine-3-carbonyl)glycinethylester anti-
ent-203



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.4, 171.1, 169.7, 68.8, 64.9, 61.3, 60.6, 57.5, 41.0, 29.4, 19.2, 17.5, 14.0.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid
204



Untrennbares Gemisch von **40/41/42** (49/34/18). Gesamtausbeute: 130.6 mg; 62 %.

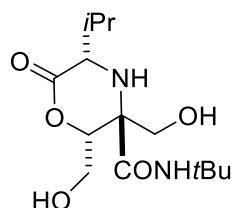
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 5.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.48 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.1, 171.7, 73.1, 69.1, 62.3, 62.3, 55.9, 50.2, 28.3, 28.0, 18.9, 17.2.

HRMS berechnet für C₁₄H₂₆O₅N₂Na [M+Na]⁺: 325.1734 gefunden: 325.1735

(2R,3R,5S)-N-(tert-Butyl)-2,3-bis(hydroxymethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid

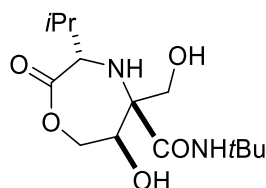
205



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 10.7, 5.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.4, 170.9, 79.3, 63.7, 62.2, 60.5, 56.4, 49.9, 28.3, 27.4, 20.0, 17.2.

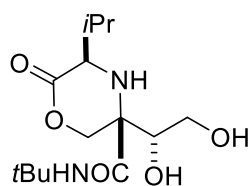
(3S,5R,6R)-N-(tert-Butyl)-6-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3-isopropyl-2-oxo-1,4-oxazepan-5-carboxamid **206**



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 171.7, 170.7, 74.5, 69.6, 62.9, 61.8, 57.3, 50.1, 28.5, 28.3, 19.6, 17.2.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid
syn-207



Ausbeute: 49.1 mg; 24 %.

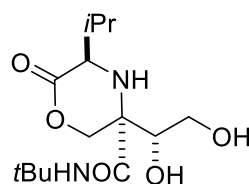
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 5.36 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.67 – 3.63 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.5, 71.2, 69.1, 64.1, 61.9, 56.7, 49.9, 28.5, 28.1, 18.6, 17.1.

$[\alpha]_D^{25} = + 54$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₄H₂₆O₅N₂Na [M+Na]⁺: 325.1734 gefunden: 325.1737.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-3-((R)-1,2-dihydroxyethyl)-5-isopropyl-6-oxomorpholin-3-carboxamid
anti-207



Ausbeute: 28.6 mg; 14 %.

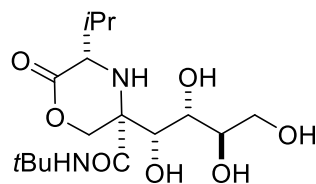
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.60 (s, 1H), 5.27 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.6, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.9, 171.0, 73.2, 67.8, 62.6, 62.0, 57.0, 50.1, 28.7, 28.3, 19.5, 17.0.

$[\alpha]_D^{25} = + 82$ (c = 1.0, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₄H₂₆O₅N₂Na [M+Na]⁺: 325.1734 gefunden: 325.1737.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid
syn-208



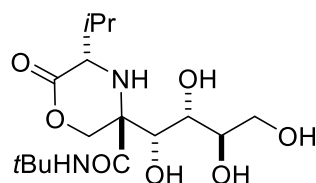
Untrannbares Gemisch *syn/anti* (45/55). Gesamtausbeute: 126.6 mg; 50 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.88 (s, 1H), 5.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.59 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 11.9, 4.4 Hz, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.2, 172.0, 71.1, 70.7, 68.7, 68.4, 64.3, 63.3, 56.0, 49.9, 28.3, 28.3, 18.8, 17.1.

HRMS berechnet für C₁₆H₃₀O₇N₂Na [M+Na]⁺: 385.1945 gefunden: 385.1947.

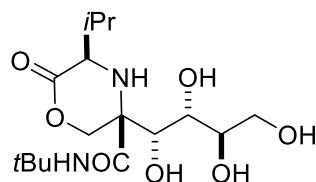
(3*S*,5*S*)-*N*-(*tert*-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid anti-208



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 7.94 (s, 1H), 4.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.54 (ddd, J = 10.8, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 1H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.8, 171.3, 71.1, 70.9, 70.7, 70.0, 64.7, 63.3, 57.2, 50.0, 28.4, 28.3, 19.7, 17.1.

(3*S*,5*R*)-*N*-(*tert*-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1*R*,2*S*,3*R*)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid syn-209



Untrennbares Gemisch *syn/anti* (77/32). Gesamtausbeute: 74.6 mg; 30%.

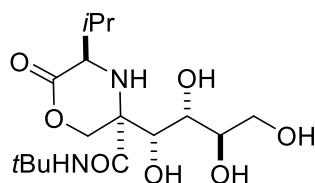
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 5.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.52

(m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.08 (dtd, $J = 13.7, 6.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.8, 171.8, 71.4, 71.0, 69.2, 67.6, 65.5, 63.2, 56.8, 49.9, 28.5, 28.1, 18.8, 17.0.

HRMS berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385.1945 gefunden: 385.1944.

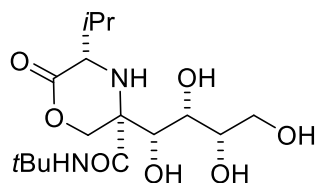
(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid anti-209



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.5, 171.9, 71.1, 70.6, 70.5, 67.6, 63.9, 63.1, 56.5, 49.8, 28.4, 27.5, 19.8, 16.5.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3S)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid syn-210



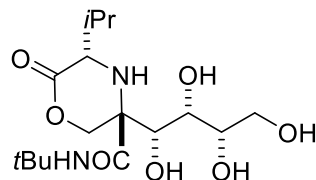
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (70/30). Gesamtausbeute: 90.6 mg; 36 %.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 7.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.53 – 3.51 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.0, 171.8, 73.6, 71.3, 69.8, 68.7, 63.9, 62.2, 56.0, 50.0, 28.4, 28.3, 18.9, 17.1.

HRMS berechnet für C₁₆H₃₀O₇N₂Na [M+Na]⁺: 385.1945 gefunden: 385.1946.

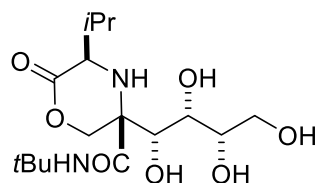
(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3S)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid anti-210



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 1H), 4.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.39 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.45 (m, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.98 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.9, 171.2, 74.1, 73.0, 69.8, 69.5, 64.6, 62.2, 56.0, 50.0, 28.4, 28.2, 19.7, 17.0.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3S)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid syn-211



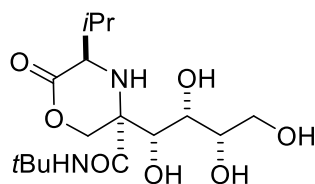
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (86/14). Gesamtausbeute: 62.9 mg; 25 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 2.08 (dtd, J = 13.7, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.7, 171.6, 73.9, 70.0, 70.0, 68.8, 65.3, 62.1, 56.7, 49.8, 28.4, 28.0, 18.7, 16.9.

HRMS berechnet für C₁₆H₃₀O₇N₂Na [M+Na]⁺: 385.1945 gefunden: 385.1945.

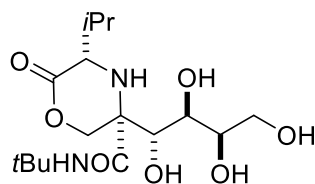
(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3S)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid anti-211



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 4.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.49 – 3.46 (m, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.5, 171.3, 73.7, 72.6, 69.6, 67.6, 63.8, 62.0, 56.4, 49.8, 28.3, 28.3, 19.7, 16.4.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2R,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid syn-212



Ausbeute: 118.2 mg; 47 %.

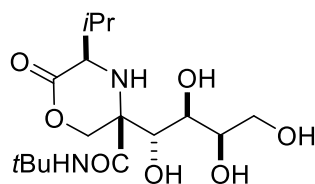
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 1H), 5.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.70 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 9.2, 5.8, 1.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.8, 171.9, 71.4, 71.0, 69.9, 69.8, 62.4, 62.3, 55.5, 50.3, 28.2, 28.1, 18.9, 17.1.

$[\alpha]_D^{25}$ = - 90 (c = 0.7, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₆H₃₀O₇N₂Na [M+Na]⁺: 385.1945 gefunden: 385.1945.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2R,3R)-1,2,3,4-tetrahydroxybutyl)-morpholin-3-carboxamid syn-213



Ausbeute: 76.6 mg; 31 %.

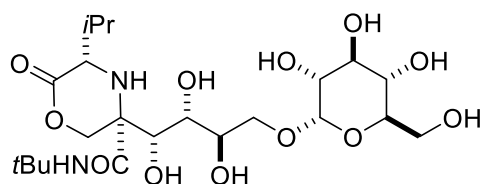
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 5.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.49 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 2.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.7, 171.6, 71.6, 70.6, 70.0, 69.4, 63.4, 62.5, 56.5, 49.9, 28.6, 28.2, 18.6, 17.3.

$[\alpha]_D^{25} = + 80$ (c = 0.6, Methanol).

HRMS berechnet für C₁₆H₃₀O₇N₂Na [M+Na]⁺: 385.1945 gefunden: 385.1947.

(3R,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3-trihydroxy-4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butyl)morpholin-3-carboxamid syn-214



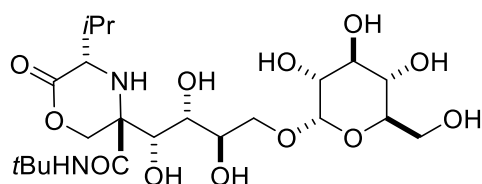
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (44/56). Gesamtausbeute: 162.7 mg; 45 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 5.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.62 – 4.60 (m, 1H), 4.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.65 – 3.39 (m, 8H), 3.18 – 3.05 (m, 4H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.3, 172.0, 98.8, 73.6, 72.6, 72.2, 71.2, 70.7, 70.2, 69.5, 69.1, 68.5, 64.4, 60.9, 56.1, 50.0, 28.4, 28.3, 18.9, 17.1.

HRMS berechnet für C₂₂H₄₀O₁₂N₂Na [M+Na]⁺: 547.2473 gefunden: 547.2466.

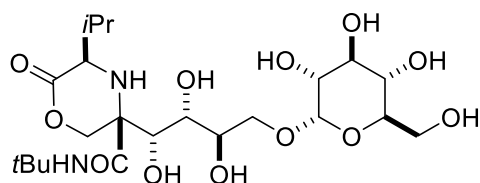
(3S,5S)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3-trihydroxy-4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butyl)morpholin-3-carboxamid anti-214



¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.65 (m, 1H), 4.63 – 4.59 (m, 1H), 4.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 1H), 4.39 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.39 (m, 8H), 3.22 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.8, 171.3, 98.9, 73.7, 72.6, 72.2, 71.2, 70.6, 70.2, 69.7, 69.0, 68.5, 64.7, 60.9, 57.3, 50.1, 28.4, 28.3, 19.7, 17.2.

(3S,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3-trihydroxy-4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butyl)morpholin-3-carboxamid syn-215



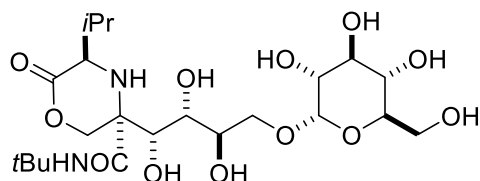
Untrennbares Gemisch *syn/anti* (73/27). Gesamtausbeute: 90.0 mg; 25 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 5.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.64 (m, 1H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62 – 3.38 (m, 8H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.8, 171.7, 99.0, 73.6, 72.5, 72.2, 71.5, 70.2, 69.7, 69.3, 68.9, 67.5, 65.3, 60.8, 56.8, 49.9, 28.5, 28.2, 18.8, 17.0.

HRMS berechnet für C₂₂H₄₀O₁₂N₂Na [M+Na]⁺: 547.2473 gefunden: 547.2468.

(3R,5R)-N-(tert-Butyl)-5-isopropyl-6-oxo-3-((1R,2S,3R)-1,2,3-trihydroxy-4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)butyl)morpholin-3-carboxamid anti-215

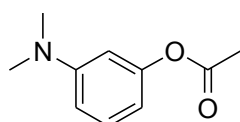


¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.74 (s, 1H), 4.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.64 (m, 1H), 4.63 – 4.61 (m, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 1H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.62 – 3.38 (m, 8H), 3.23 (dd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.04 (m, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.3, 171.8, 98.7, 73.4, 72.4, 72.1, 70.7, 70.3, 70.1, 69.8, 69.0, 67.7, 63.7, 60.7, 56.6, 49.8, 28.3, 28.2, 19.7, 16.5.

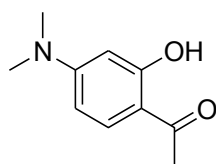
11.2.5. Synthese der SNARF-Derivate

3-(Dimethylamino)-phenylacetat 227^{94m}



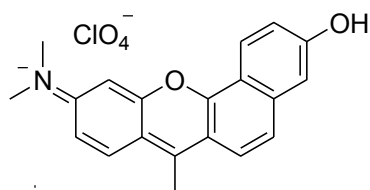
Pyridin (5.4 mL, 66.9 mmol) wurde in 35 mL trockenem DCM in einem 100 mL Schlenk-Kolben vorgelegt und die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt. Essigsäureanhydrid (6.4 mL, 67. Mmol) wurde langsam hinzugegeben, gefolgt von 3-Dimethylaminophenol (8.1 g, 59.0 mmol). Nach zwei Stunden rühren, während die Lösung sich langsam auf RT erwärmte, wurde das Gemisch in 100 mL Wasser gegeben und zwei mal mit jeweils 100 mL Dichlormethan extrahiert. Das Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat) ergab 10.3 g (57.5 mmol, 98 % Ausbeute) von 3-Dimethylaminophenylacetat. Spektroskopische Daten waren identisch zur Literatur.

1-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)ethanon **230**⁹⁴¹



Zu 3-Dimethylaminophenylacetat (10.6 g, 59.0 mmol) wurde Aluminiumchlorid (22.0 g, 165.0 mmol) in einem 25 mL Schlenkkolben hinzugegeben und die Mischung für 48 Stunden auf 60 °C erwärmt. Der resultierende Feststoff wurde in 300 mL 1 N Salzsäure gegeben und fünf Mal mit jeweils 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Aufreinigung über Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 9:1 -> 85:15) ergab 1-4-Dimethylamino-2-hydroxyphenyl-ethanon (2.18 g, 12.2 mmol, 21 % Ausbeute) als gelber Feststoff. Spektroskopische Daten waren mit der Literatur identisch.

N-(3-Hydroxy-7-methyl-10H-benzo[c]xanthen-10-ylidene)-N-dimethyliminiumperchlorat
219-ClO₄⁻



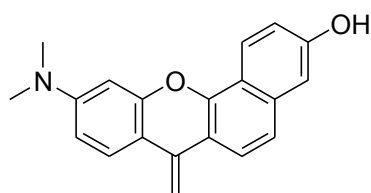
Zu einer Mischung aus 1-4-Dimethylamino-2-hydroxyphenyl-ethanon (2.18 g, 12.2 mmol) und 1,6-Dihydroxynaphtalen (2.18 g, 13.6 mmol) wurden 13 mL ortho-Phosphorsäure bei Raumtemperatur hinzugegeben und die Suspension für sechs Stunden bei 140 °C gerührt. Anschließend wurden 50 mL Wasser hinzugegeben, gefolgt von einer Lithiumperchlorat-Lösung (2.5 g LiClO₄ in 7 mL Wasser). Das dunkelrote Präzipitat wurde filtriert und zuerst aus Ethanol und anschließend aus Essigsäure umkristallisiert um N-(3-Hydroxy-7-methyl-10H-benzo[c]xanthen-10-ylidene)-N-dimethyliminiumperchlorat (3.0 g, 7.4 mmol, 61 % Ausbeute) zu erhalten.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 10.99 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ = 161.3, 159.5, 157.7, 156.3, 152.0, 139.0, 129.9, 125.8, 125.1, 122.1, 119.9, 117.1, 116.4, 115.7, 115.0, 110.7, 95.7, 40.9, 40.6, 15.4.

HRMS berechnet für C₂₀H₁₈NO₂⁺: [M+H⁺] 304.1332 gefunden: 304.1333

10-(Dimethylamino)-7-methylen-7H-benzo[c]xanthen-3-ol **219**



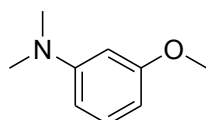
N-(3-Hydroxy-7-methyl-10H-benzo[c]xanthen-10-ylidene)-N-dimethyliminiumperchlorat (100 mg, 0.25 mmol) wurde in 4 mL Ethanol gelöst. Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung wurde langsam hinzugegeben. Das resultierende Präzipitat wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Trocknen im Vakuum ergab 10-(Dimethylamino)-7-methylen-7H-benzo[c]xanthen-3-ol (48 mg, 0.16 mmol, 63 % Ausbeute).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 10.11 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (s, J = 1.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ = 156.6, 151.5, 150.8, 145.3, 135.6, 131.6, 124.7, 123.5, 121.8, 121.5, 118.5, 117.8, 112.8, 109.3, 109.0, 98.7, 94.9, 39.9.

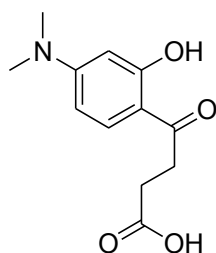
HRMS berechnet für C₂₀H₁₇NO₂: [M+H⁺] 304.1332 gefunden: 304.1333

3-Methoxy-N,N-dimethylaminobenzen **228**¹¹⁶



Natriumhydrid (5.3 g, 131.1 mmol, 60 % Dispersion in Mineralöl) wurde in 32 mL DMF bei 0 °C suspendiert. Eine Lösung aus 3-Dimethylaminophenol (15 g, 107.2 mmol) in 108 mL DMF wurde langsam hinzugegeben. Nach Rühren bei 0 °C für eine Stunde, wurde Methyljodid (7.5 mL, 120 mmol) unter starkem Rühren hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 2 h gerührt, während es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (500 mL) wurde hinzugegeben und 4 Mal mit jeweils 250 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (200 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Aufreinigung über Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 8:2) ergab 3-Methoxy-N,N-dimethylaminobenzen (13.2 g, 100.5 mmol, 94 % Ausbeute) als farblose Flüssigkeit. Spektroskopische Daten sind identisch zur Literatur.

4-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-4-oxobutansäure 231



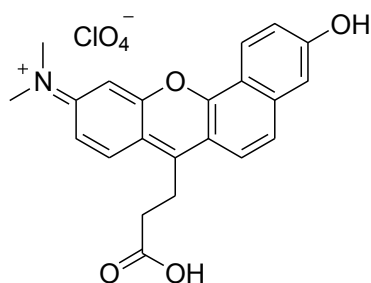
Zu 3-Methoxy-N,N-dimethylaminobenzen (2 g, 13.2 mmol) wurde Bernsteinsäureanhydrid (1.45 g, 14.5 mmol, 1.1 Äq) und Aluminiumchlorid (5.6 g, 42 mmol) bei 0 °C hinzugegeben. Das Gemisch wurde vorsichtig auf 65 °C erwärmt, für 14 h bei 65 °C gerührt und anschließend in 100 mL 1 N Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde 5 Mal mit jeweils 75 mL Ethylacetat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und flüchtige Bestandteile unter verminderten Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Hexan:Ethylacetat 6:4 -> 1:1) ergab 4-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-4-oxobutansäure (1.4 g, 5.9 mmol, 45 % Ausbeute) als weißen Feststoff.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 6 H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 201.1, 173.9, 163.9, 155.7, 131.9, 109.0, 104.3, 97.0, 39.6, 31.8, 27.9.

HRMS berechnet für C₁₂H₁₅NO₄: [M-H⁺] 236.0928 gefunden: 236.0928

N-(7-(Propionsäure)-3-hydroxy-10H-benzo[c]xanthen-10-ylidene)-N-dimethyliminium-perchlorat (PAC-SNARF) 220-ClO₄⁻



Zu einer Mischung aus 4-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-4-oxobutansäure (1.6 g, 6.74 mmol) und 1,6-Dihydroxynaphtalen (1.1 g, 6.86 mmol) wurden 10 mL ortho-Phosphorsäure bei Raumtemperatur hinzugefügt und das Gemisch für 6 h auf 145 °C erwärmt. Anschließend wurden unter starkem Rühren 350 mL Wasser hinzugegeben, gefolgt von einer Lithiumperchlorat-Lösung (2.3 g LiClO₄ in 10 mL Wasser). Das dunkelrote Präzipitat

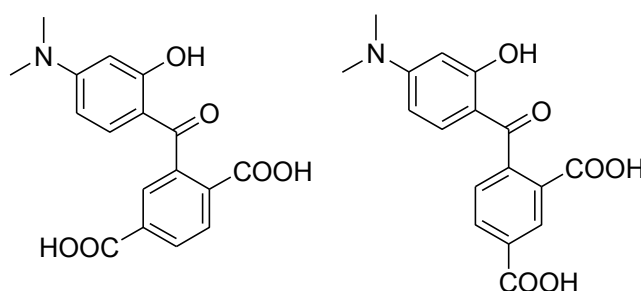
wurde filtriert, über Nacht unter Vakuum getrocknet und anschließend aus Ethanol und Essigsäure umkristallisiert um N-(7-(Propionsäure)-3-hydroxy-10H-benzo[c]xanthen-10-ylidene)-N-dimethyliminium-perchlorat (1.3 g, 2.81 mmol, 42 % Ausbeute) als roten Feststoff zu erhalten.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 172.5, 161.4, 161.0, 157.8, 156.8, 152.7, 139.0, 129.8, 125.9, 125.4, 121.8, 119.9, 117.6, 116.4, 115.3, 115.1, 110.7, 96.1, 39.7, 34.4, 23.3.

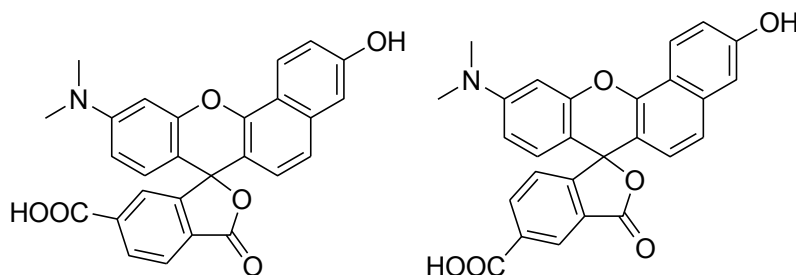
HRMS berechnet für C₂₂H₂₀NO₄⁺: [M+H⁺] 362.1387 gefunden: 362.1387

4-Dimethylamino-2-hydroxy-2',5'(4')-dicarboxy-benzophenon **224/225**⁸⁰



3-Dimethylaminophenol (8.6 g, 62.7 mmol) wurde in 200 mL Toluol gelöst, auf 60 °C erwärmt und anschließend mit Trimellinsäureanhydrid (14.4 g, 75.2 mmol, 1.2 Äq) versetzt. Die Mischung wurde für 24 h unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Rückstand wurde filtriert und mit Toluol (3 Mal 50 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde in 300 mL Methanol gelöst und für 10 Minuten unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurden 100 mL Essigsäure hinzugegeben und flüchtige Komponenten unter verminderten Druck entfernt. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Methanol:Dichlormethan:Ameisensäure 98:2:0.1) ergab 4.1 g (12.5 mmol, 20 %) der 5'-Säure und 4.7 g (14.3 mmol, 23 %) der 4'-Säure. Spektroskopische Daten stimmen mit der Literatur überein.

10-(Dimethylamino)-3-hydroxy-3'-oxo-spiro[7H-benzo[c]xanthen-7,1'(3'H)-isobenzofuran]-4'(5')-carboxylsäure (5C-SNARF and 6C-SNARF) 217



Zu einer Mischung aus 1.0 g (3.0 mmol) des 6'-Precursors ODER des 5'-Precursors und 0.35 g (3.34 mmol) 1,6-Dihydroxynaphtalen wurden 7 mL ortho-Phosphorsäure hinzugegeben und das Gemisch anschließend für 8 h bei 145 °C gerührt. Anschließend wurden 40 mL Wasser unter starkem Rühren hinzugegeben, gefolgt von einer Lithiumperchloratlösung (1.0 g LiClO₄ in 8 mL Wasser). Das dunkelviolette Präzipitat wurde filtriert, über Nacht unter Vakuum getrocknet und aus Ethanol und Essigsäure umkristallisiert um 0.74 g (1.62 mmol, 47 % Ausbeute) 6'-Carboxy-SNARF-1 oder 0.65 g (1.43 mmol, 54 % Ausbeute) 5'-Carboxy-SNARF-1 zu erhalten.

5C-SNARF

¹H NMR (300 MHz, DMSO + 2 % DCI/D₂O) δ 8.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.33 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO + 2 % DCI/D₂O) δ 166.3, 166.2, 161.9, 158.3, 157.7, 153.0, 139.4, 134.8, 134.6, 134.1, 132.1, 131.9, 131.8, 131.1, 126.4, 126.3, 126.0, 123.3, 120.7, 118.7, 117.0, 116.1, 115.7, 111.3, 96.9, 41.5.

HRMS berechnet für C₂₇H₁₉NO₆: [⁺H⁺] 454.1285 gefunden: 454.1284

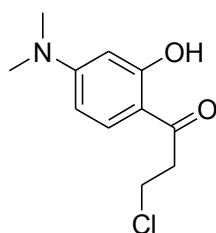
6C-SNARF:

¹H NMR (500 MHz, DMSO + 2 % DCI/D₂O) δ 8.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 172.0, 165.9, 165.5, 161.5, 157.9, 157.2, 152.5, 139.0, 137.6, 133.3, 132.7, 131.6, 131.1, 130.8, 130.7, 125.8, 125.6, 122.8, 120.3, 118.3, 116.3, 115.5, 115.3, 110.9, 96.6, 41.1.

HRMS berechnet für C₂₇H₁₉NO₆: [⁺M+H⁺] 454.1285 gefunden: 454.1285

3-Chlor-1-(4-(dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)propan-1-on 234



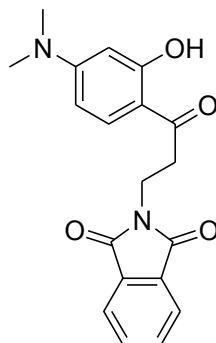
Zu 21.6 g (162 mmol, 6.1 Äq) Aluminiumchlorid suspendiert in 250 mL trockenem Dichlormethan wurden 4.0 g (26.5 mmol) 3-Methoxy-N,N-dimethylaminobenzen bei 0 °C langsam hinzugegeben. Nach 5 Minuten Rühren wurden 6.6 g (53 mmol, 2 Äq) 3-Chlorpropionylchlorid tropfenweise hinzugegeben und die Mischung für 1 h bei 0 °C und weitere 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde vorsichtig in 1.5 L Eiswasser gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase sechs mal mit jeweils 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei Mal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und flüchtige Komponenten unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend durch Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 9:1 -> 8:2) aufgereinigt um 1.1 g (4.6 mol, 18 %) von 3-Chlor-1-(4-(dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)propan-1-on als gelben Feststoff zu erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H) 3.05 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.6, 165.1, 156.2, 131.6, 109.8, 104.3, 97.9, 40.1, 39.9, 39.4.

HRMS berechnet für C₁₁H₁₄ClNO₂: [M+H⁺] 228.0786 gefunden: 228.0787

2-(3-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-3-oxopropyl)isoindolin-1,3-dion 235



Zu 3-Chlor-1-(4-(dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)propan-1-on (100 mg, 0.44 mol) gelöst in 5 mL DMF wurde Kaliumphthalimid (122 mg, 0.66 mmol, 1.5 Äq) hinzugegeben. Die Mischung wurde über einen Zeitraum von einer Stunde auf 80 °C erwärmt und anschließend auf

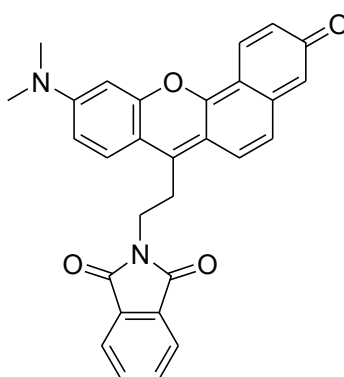
Raumtemperatur gekühlt. Zum Gemisch wurden 25 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung und 25 mL Ethylacetat hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase weitere drei Male mit jeweils 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden drei Mal mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert um 88 mg (0.26 mmol, 60 %) 2-(3-(4-(Dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-3-oxopropyl)isoindolin-1,3-dion als schwach gelben Feststoff zu erhalten.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 12.66 (s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 4H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ = 200.5, 168.1, 164.6, 156.2, 134.8, 132.4, 132.1, 123.5, 109.4, 104.8, 97.4, 40.0, 35.7, 34.2.

HRMS berechnet für C₁₉H₁₈N₂O₄: [M+H⁺] 339.1339 gefunden: 339.1339

10-(Dimethylamino)-7-(2-(isoindolin-1,3-dione)ethyl)-3-hydroxy-7H-benzo[c]xanthen 236



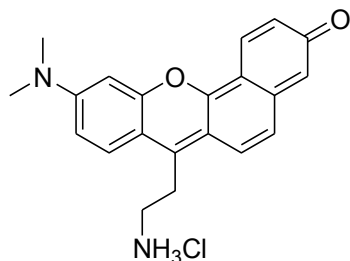
Dieses Produkt wurde nach der Synthese von Pac-SNARF (145 °C, 8 h) synthetisiert. Das umkristallisierte Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol 95:5) aufgereinigt um 10-(Dimethylamino)-7-(2-(isoindolin-1,3-dione)ethyl)-3-hydroxy-7H-benzo[c]xanthen in 50 % Ausbeute als violetten Feststoff zu erhalten

¹H NMR (300 MHz, DMSO/2 % DCl) δ 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 4H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 2.0, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.84 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO/2 % DCl) δ 175.8, 168.0, 161.9, 161.6, 159.7, 158.1, 157.3, 156.9, 156.8, 152.9, 152.4, 144.8, 139.4, 135.0, 131.5, 123.5, 123.0, 115.7, 115.5, 111.2, 56.5, 55.3, 39.9.

HRMS berechnet für $C_{29}H_{22}N_2O_4$: $[M+H]^+$ 463.1652 gefunden: 463.1650

10-(Dimethylamino)-7-(2-(amino)ethyl)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthenhydrochlorid (EA-SNARF) 237



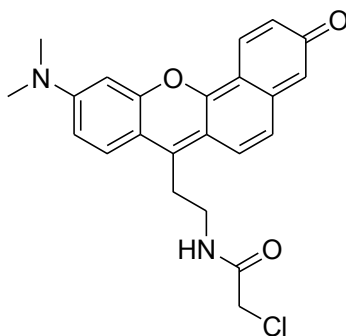
Zu 10-(Dimethylamino)-7-(2-(isoindolin-1,3-dione)ethyl)-3-hydroxy-7H-benzo[c]xanthen (50 mg, 0.11 mmol) wurden 2 mL einer 1:1 Salzsäure/Essigsäure-Lösung hinzugegeben und die Lösung für 34 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten unter verminderten Druck, wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum getrocknet und der erhaltene Feststoff mit Diethylether und kleinen Mengen Ethanol gewaschen um 10-(Dimethylamino)-7-(2-(amino)ethyl)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthenhydrochlorid (31.2 mg, 0.08 mmol, 77 % Ausbeute) als violetten Feststoff zu erhalten.

1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 4H), 2.99 (s, 6H)

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ 159.1, 157.6, 154.7, 151.7, 150.3, 137.4, 127.8, 125.1, 124.6, 120.1, 119.3, 118.0, 116.3, 114.3, 113.5, 109.5, 95.7, 40.8, 40.4, 38.4, 25.4.

HRMS berechnet für $C_{21}H_{21}N_2O_2^+$: $[M+H]^+$ 333.1598 gefunden: 333.1597

N-(2-(10-(Dimethylamino)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthen-7-yl)ethyl)-2-chloroacetamid



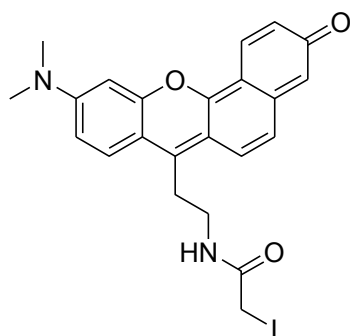
Zu EA-SNARF (100 mg, 0.27 mmol) gelöst in 5 mL trockenem Tetrahydrofuran wurde Triethylamin (110 μ L, 0.81 mmol, 3.0 Äq) hinzugegeben und bei 0 °C für fünf Minuten gerührt. Zu dieser Lösung wurde Chloressigsäurechlorid (215 μ L, 2.71 mmol, 10 Äq) hinzugegeben und die Lösung für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurden 5 mL Methanol und Natriumhydroxid (216 mg, 5.4 mmol, 20 Äq), gelöst in 3 mL Wasser), bei 0 °C hinzugegeben und die Lösung für zwei Stunden gerührt. Flüchtige organische Komponenten wurden unter verminderten Druck entfernt und die resultierende wässrige Lösung mit 2 N Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Das Präzipitat wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Dichlormethan:Methanol 95:5 -> 9:1) aufgereinigt um N-(2-(10-(Dimethylamino)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthen-7-yl)ethyl)-2-chloroacetamid (70 mg, 0.17 mmol, 64 %) als violettes Pulver zu erhalten.

^1H NMR (300 MHz, DMSO + 2 % DCl/D₂O) δ 8.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.15 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO + 2 % DCl/D₂O) δ 166.5, 161.7, 160.1, 158.2, 157.2, 139.4, 130.2, 126.2, 125.6, 122.4, 122.2, 120.3, 117.9, 117.7, 116.0, 111.0, 96.5, 55.0, 48.8, 42.5.

HRMS berechnet für C₂₃H₂₁ClN₂O₃: [M+H⁺] 409.1313 gefunden: 409.1311

N-(2-(10-(Dimethylamino)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthen-7-yl)ethyl)-2-iodoacetamid (IA-SNARF) 221



Zu N-(2-(10-(Dimethylamino)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthen-7-yl)ethyl)-2-chloroacetamid (15.0 mg, 0.037 mmol) gelöst in 5 mL Aceton wurde Natriumiodid (56.0 mg, 0.37 mmol, 10 Äq) hinzugegeben und die Suspension unter Rückfluss für 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch aufgereinigt um N-(2-(10-(Dimethylamino)-3-oxo-3H-benzo[c]xanthen-7-yl)ethyl)-2-iodoacetamid (15.1 mg, 0.03 mmol, 82 %) als violettes Pulver zu erhalten.

¹H NMR (500 MHz, DMSO+ 2 % DCI) δ 8.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO + 2 % DCI) δ 166.6, 166.5, 161.7, 158.3, 157.3, 153.1, 139.4, 130.1, 126.2, 125.6, 122.3, 120.3, 117.9, 117.7, 116.1, 115.7, 111.0, 96.5, 55.0, 48.7, 42.5, 28.5.

HRMS berechnet für C₂₃H₂₁IN₂O₃: [M+H⁺] 501.0670 gefunden: 501.0671

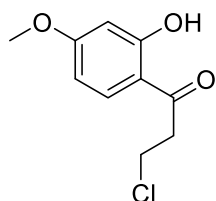
11.2.6. Friedel-Crafts-Acylierung/Demethylierung von Anisolen

Vorschrift A: Aluminiumchlorid (467 mg, 3.5 mmol) wurde in 10 mL Dichlormethan gelöst. 1.0 mmol des entsprechenden Arylmethylethers wurden zu dieser Suspension bei 0 °C hinzugegeben. Nach fünf Minuten Rühren, 1.5 mmol Acylchlorid wurden tropfenweise hinzugefügt und die resultierende Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt und nach Ende der Reaktion (5-10 h) die Mischung in 1 N Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde vier Mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure und einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (außer die Reaktionen mit Bersteinsäureanhydrid) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand per Säulenchromatographie gereinigt.

Vorschrift B: Aluminiumchlorid (200 mg, 1.5 mmol) wurde in 10 mL Dichlormethan gelöst. 1.0 mmol des entsprechenden Arylmethylethers wurden zu dieser Suspension bei 0 °C hinzugegeben. Nach fünf Minuten Rühren, 1.5 mmol Acylchlorid wurden tropfenweise hinzugefügt und die resultierende Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt und nach Ende der Reaktion (5-10 h) die Mischung in 1 N Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde vier Mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Salzsäure und einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung (außer die Reaktionen mit Bersteinsäureanhydrid) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand per Säulenchromatographie gereinigt.

Identifizierung der Produkte:

3-Chloro-1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on **246**¹¹⁷



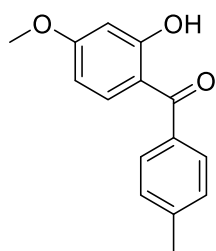
Ausbeute: 31 mg (15 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.1, 145.8, 144.3, 131.7, 114.8, 112.9, 111.3, 59.2, 38.8, 38.6.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₂ClO₃ [M + H]⁺: 215.0469; gefunden: 215.0470.

(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)(p-toluyyl)-methanon **247**¹¹⁸



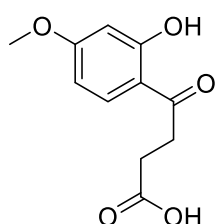
Ausbeute: 122 mg (51 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.73 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 166.4, 166.2, 142.3, 135.6, 135.3, 129.2, 129.1, 113.4, 107.3, 101.2, 55.7, 21.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₅O₃ [M + H]⁺: 243.1016; gefunden: 243.1017.

4-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-oxobutansäure **248**¹¹⁹



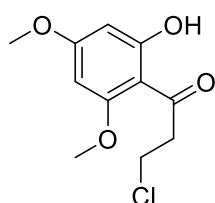
Ausbeute: 156 mg (70 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 203.0, 173.8, 165.6, 163.8, 132.4, 113.5, 107.3, 100.8, 55.7, 32.9, 27.6.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₁O₅ [M - H]⁻: 223.0612; gefunden: 223.0612.

3-Chloro-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-propan-1-on **249**¹²⁰



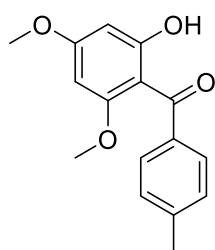
Ausbeute: 170 mg (70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.70 (s, 1H), 6.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.3, 167.8, 166.5, 162.8, 105.7, 93.8, 91.0, 55.8, 55.7, 46.7, 39.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₄ClO₄ [M + H]⁺: 245.0575; gefunden: 245.0574.

(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) (p-toluy)l-methanon **250**¹²¹



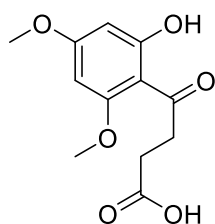
Ausbeute: 102 mg (38 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.11 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.2, 2H), 6.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 198.8, 166.2, 165.7, 161.9, 141.7, 138.8, 128.4, 128.3, 105.8, 93.7, 91.4, 55.6, 55.2, 21.7.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{16}H_{17}O_4$ $[M + H]^+$: 273.1121; gefunden: 273.1122.

4-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-4-oxobutansäure 251



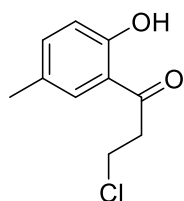
Ausbeute: 162 mg (64 %).

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.60 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 203.6, 174.1, 166.1, 165.9, 162.9, 105.3, 93.8, 90.9, 56.1, 55.8, 38.8, 28.1.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{15}O_6$ $[M + H]^+$: 255.0863; gefunden: 255.0864.

3-Chlor-1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-propan-1-on 252¹²²



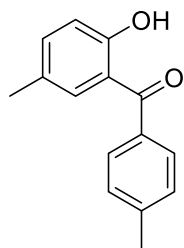
Ausbeute: 158 mg (80 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.85 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.4, 160.5, 138.0, 129.5, 128.4, 118.9, 118.5, 40.9, 38.3, 20.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{10}H_{12}ClO_2$ $[M + H]^+$: 199.0520; gefunden: 199.0520.

(2-Hydroxy-5-methylphenyl)(p-toluyI)-methanon **253**¹²³



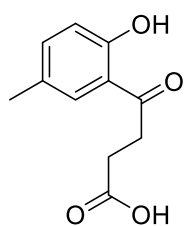
Ausbeute: 152 mg (68 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.73 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.4, 161.1, 142.7, 137.2, 135.5, 133.3, 129.5, 129.1, 127.8, 119.1, 118.2, 21.7, 20.6.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₅H₁₅O₂ [M + H]⁺: 227.1067; gefunden: 227.1068.

4-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-4-oxobutansäure **254**¹²⁴



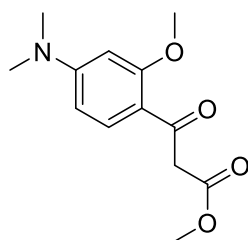
Ausbeute: 161 mg (78 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.47 – 3.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 204.2, 173.8, 158.4, 136.8, 130.1, 127.9, 119.9, 117.5, 34.1, 27.7, 20.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₁O₄ [M - H]⁻: 207.0663; gefunden: 207.0663.

3-(4-(dimethylamino)-2-methoxyphenyl)-3-oxopropansäuremethylester 258



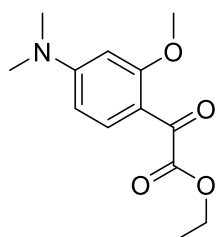
Ausbeute: 19 mg (8 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.1, 169.7, 161.8, 155.5, 134.4, 133.2, 104.8, 93.3, 67.9, 55.0, 52.0, 40.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 252.1230; gefunden: 252.1231.

2-(4-(dimethylamino)-2-methoxyphenyl)-2-oxoessigsäureethylester 259



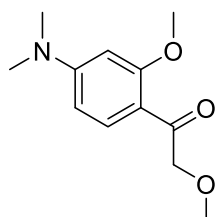
Ausbeute: 124 mg (50 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.0, 167.0, 162.7, 156.5, 132.5, 110.5, 105.4, 93.1, 61.2, 55.6, 40.2, 14.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₈NO₄ [M + H]⁺: 252.1230; gefunden: 252.1231.

2-Methoxy-1-(4-(dimethylamino)-2-methoxyphenyl)-ethanon 260



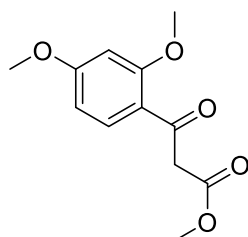
Ausbeute: 15 mg (7 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.06 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.4, 161.6, 155.1, 134.2, 132.6, 104.7, 93.2, 78.8, 59.2, 55.0, 40.1.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₈NO₃ [M + H]⁺: 224.1281; gefunden: 224.1280.

3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-propansäuremethylester **261**¹²⁵



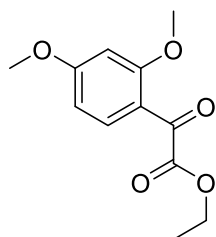
Ausbeute: 211 mg (89 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 169.2, 165.5, 161.3, 133.3, 119.4, 105.8, 98.1, 55.7, 55.4, 52.1, 40.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₅O₅ [M + H]⁺: 239.0914; gefunden: 239.0914.

2-(2,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoessigsäureethylester **262**¹²⁶



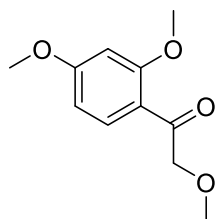
Ausbeute: 220 mg (93 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.2, 166.9, 166.0, 133.1, 116.1, 106.8, 98.3, 61.7, 56.1, 55.9, 14.3.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{12}H_{15}O_5$ $[M + H]^+$: 239.0914; gefunden: 239.0914.

2-Methoxy-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-ethanon 263



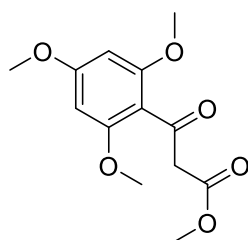
Ausbeute: 188 mg (90 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.6, 165.1, 161.3, 133.0, 118.6, 105.7, 98.2, 79.1, 59.4, 55.7, 55.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{11}H_{15}O_4$ $[M + H]^+$: 211.0965; gefunden: 211.0966.

3-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-3-oxopropansäuremethylester 264¹²⁷



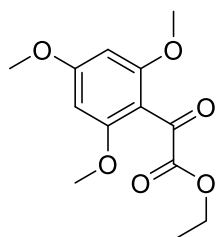
Ausbeute: 128 mg (48 %).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.06 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194.1, 168.2, 163.3, 159.4, 111.7, 90.6, 55.9, 55.5, 52.0, 50.6.

HRMS (ESI) berechnet für $C_{13}H_{17}O_6$ $[M + H]^+$: 269.1020; gefunden: 269.1021.

2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2-oxoessigsäureethylester 265



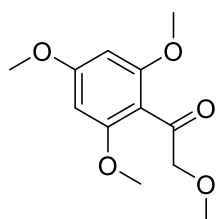
Ausbeute: 181 mg (68 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.00 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 184.2, 165.7, 164.5, 162.4, 106.6, 90.6, 61.4, 55.9, 55.4, 14.0.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₇O₆ [M + H]⁺: 269.1020; gefunden: 269.1020.

Methoxy-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-ethanon 266



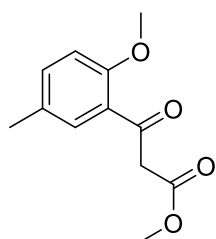
Ausbeute: 148 mg (62 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.62 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 194.0, 163.2, 159.3, 111.6, 90.5, 55.7, 55.4, 51.9, 50.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₇O₅ [M + H]⁺: 241.1071; gefunden: 241.1070.

3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-oxopropansäuremethylester 267¹²⁵



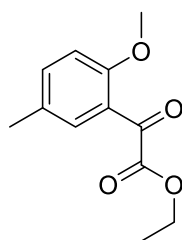
Ausbeute: 199 mg (90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 168.7, 157.3, 135.4, 131.2, 130.2, 125.8, 111.7, 55.5, 52.0, 50.4, 20.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₅O₄ [M + H]⁺: 223.0965; gefunden: 223.0966.

2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-2-oxoessigsäureethylester 268



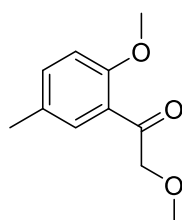
Ausbeute: 203 mg (92 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.5, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 186.6, 165.3, 158.3, 137.0, 130.5, 130.3, 122.1, 112.0, 61.5, 55.9, 20.0, 13.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₅O₄ [M + H]⁺: 223.0965; gefunden: 223.0964.

2-Methoxy-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)-ethanon 269



Ausbeute: 162 mg (84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

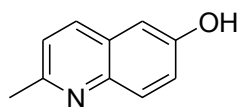
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.6, 157.3, 135.0, 130.8, 130.3, 124.9, 111.5, 79.2, 59.3, 55.6, 20.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₅O₃ [M + H]⁺: 195.1016; gefunden: 195.1015.

11.2.7. Synthese substituierter 6-Hydroxychinoliniumbetaine

Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 2 oder 3-alkylierte Chinoline: Eine Mischung aus 4-Aminophenol und 6 N Salzsäure (1 mL pro mmol) wurde auf 100 °C erhitzt. Das entsprechende 2-Alkenal (1.3 Äq) wurde langsam hinzugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluss für 20 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, wurde die Mischung in Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert um nicht reagiertes Aldehyd zu entfernen. Die wässrige Phase wurde mit 2 N Natriumhydroxid neutralisiert und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter verminderten Druck wurde das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 7:3 -> 6:4) aufgereinigt um das entsprechende 2- oder 3-alkylierte Chinolin zu erhalten.

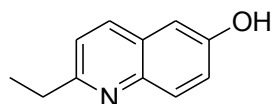
2-Methyl-6-hydroxychinolin 292¹⁰⁸



Ausbeute: 58 % yield.

Spektroskopische Daten identisch zur Literatur.

2-Ethyl-6-hydroxychinolin 293



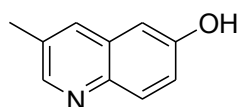
Ausbeute: 24 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.87 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.85 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 159.9, 154.8, 142.5, 134.6, 129.8, 127.7, 121.6, 121.1, 108.3, 31.1, 13.7.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₂NO⁺ [M+H⁺]: 174,0913 gefunden: 174,0914

3-Methyl-6-hydroxyquinolin 294



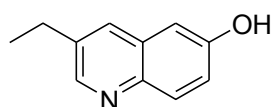
Ausbeute: 85 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (d, J = 2.1, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.6, 149.0, 141.4, 132.7, 130.5, 130.2, 129.2, 120.9, 107.8, 18.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₀H₁₀NO⁺ [M+H⁺] 160,0757 gefunden: 160,0758

3-Ethyl-6-hydroxyquinolin 295



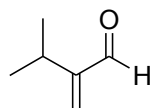
Ausbeute: 80 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.6, 148.4, 141.6, 136.5, 131.4, 130.1, 129.3, 121.0, 108.0, 25.5, 15.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₁H₁₂NO [M+H⁺]: 174,0913 measured: 174,0914.

2-Isopropylacrolein¹²⁸



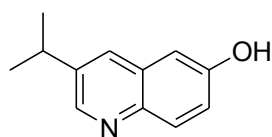
Diese Verbindung wurde nach der Methode von Pihko et al. mit Isovaleraldehyd synthetisiert.

Ausbeute: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.75 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194.7, 156.6, 132.2, 26.2, 21.4.

3-Isopropyl-6-hydroxyquinolin 296



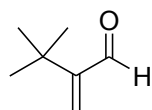
Ausbeute: 72%

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.04 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 155.5, 147.6, 141.8, 140.9, 130.0, 129.8, 129.3, 121.0, 108.2, 31.2, 23.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₄NO [M+H⁺]: 188,1070 gefunden: 188,1070

2-tertButylacrolein¹²⁸



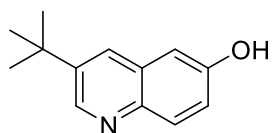
Diese Verbindung wurde nach der Methode von Pihko et al. mit 2-tertButyl-acetaldehyd synthetisiert.

Ausbeute: 79 %.

Spektroskopische Daten identisch mit Literatur.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.54 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 1.18 (s, 9H).

3-tertButyl-6-hydroxyquinolin 297



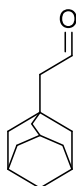
Ausbeute: 20 %

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 157.4, 147.2, 145.1, 142.1, 131.6, 131.0, 129.8, 122.7, 109.7, 34.7, 31.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₆NO [M+H⁺] 202,1226 gefunden: 202,1227

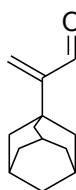
2-Adamantylacetaldehyd¹²⁹



Zu 2-Adamantanethanol (500 mg, 2.7 mmol), gelöst in 15 mL trockenem Dichlormethan, wurden PCC (560 mg, 2.6 mmol) bei 0 °C hinzugegeben und das Gemisch für 2 h gerührt, während es langsam auf Raumtemperatur sich erwärmt. Die Suspension wird über Celite und Silika filtriert um 480 mg 2-Adamantylacetaldehyd (480 mg, 2.7 mmol, Quantitativ) zu erhalten.

Spektroskopische Daten identisch zur Literatur.

2-Adamantylacrolein¹²⁸



Diese Verbindung wurde nach der Methode von Pihko et al. mit 2-Adamantylacetaldehyd synthetisiert.

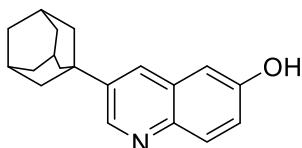
Ausbeute: 88 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.75 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 158.1, 134.1, 40.2, 36.9, 28.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₉O [M+H⁺] 191,1430 gefunden: 191,1430

3-Adamantyl-6-hydroxychinolin **298**



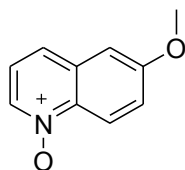
Ausbeute: 14 %

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.14 (br s, 3H), 2.05 (br d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.86 (br s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 157.3, 146.6, 145.2, 142.1, 131.6, 129.8, 122.6, 118.2, 109.7, 43.7, 37.6, 30.2.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₉H₂₂NO [M+H⁺] 280,1696 gefunden: 280,1697

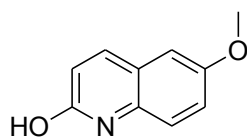
6-methoxychinoliniumoxid¹³⁰



Zu einer Lösung aus 6-Methoxychinolin (10.0 g, 63.0 mmol) in Essigsäure (50 mL) wurde Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser, 9.5 mL, 94.5 mmol) hinzugegeben und die Mischung für 21 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit 2 N Natriumhydroxid auf pH 8-9 gebracht und drei Mal mit jeweils 300 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 250 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Ethylacetat:Methanol 10:1) aufgereinigt um 6-Methoxychinoliniumoxid (6.0 g, 34.2 mmol, 55 % Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten.

Spektroskopische Daten identisch mit Literatur.

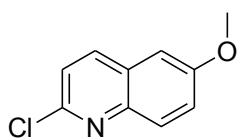
6-Methoxychinolin-2-ol¹³⁰



Eine Lösung aus 6-Methoxychinoliniumoxid (6.0 g, 34.2 mmol) in Essigsäureanhydrid (70 mL) wurde für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 1 L Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit 200 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 1:2) aufgereinigt um 6-Methoxychinolin-2-ol (4.0 g, 22.9 mmol, 67 % Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten.

Spektroskopische Daten identisch mit Literatur.

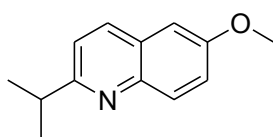
2-Chlor-6-methoxychinolin 301 ¹³⁰



Eine Lösung aus 6-Methoxychinolin-2-ol (4.0 g, 22.9 mmol) in Phosphorylchlorid (50 mL) wurde für zwei Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in 500 mL Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase zwei Mal mit jeweils 300 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Hexan:Ethylacetat 10:1) aufgereinigt um 2-Chlor-6-methoxychinolin (3.8 g, 19.6 mmol, 86 % Ausbeute) als weißen Feststoff zu erhalten.

Spektroskopische Daten identisch zur Literatur.

2-Isopropyl-6-methoxychinolin 302



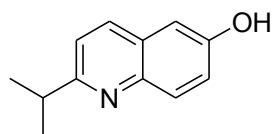
Zu einer gerührten Lösung aus 2-Chlor-6-methoxychinolin (200 mg, 1.03 mmol) und Bistriphenylphosphoniumnickel(II)chlorid (98 mg, 0.15 mmol, 0.15 Äq) in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran wurden 1.25 mL einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran tropfenweise bei 0 °C über einer Argon-Atmosphäre hinzugegeben. Nach 16 Stunden Rühren wurden 50 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben und diese Mischung drei Mal mit jeweils 25 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 25 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und einmal mit 25 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Hexan:Ethylacetat 9:1) aufgereinigt um 2-Isopropyl-6-methoxychinolin (60 mg, 0.25 mmol, 25 % Ausbeute) als gelbes Öl zu erhalten.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 8.7, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7, 1H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 157.3, 143.8, 135.4, 130.5, 127.9, 121.8, 119.4, 105.3, 55.6, 37.2, 22.8.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₆NO [M+H⁺]: 202,1226 gefunden: 202,1227.

2-Isopropyl-6-hydroxyquinolin 299



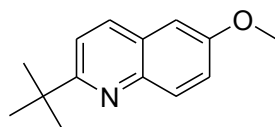
Zu 2-Isopropyl-6-methoxyquinolin (1.1 g, 5.46 mmol) wurden 6 mL einer 48 %igen Bromwasserstoffsäure hinzugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluss für 18 Stunden gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurden 100 mL Wasser hinzugegeben und die Mischung mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit jeweils 100 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 100 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung und 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck wurde der Rückstand per Säulenchromatographie (Hexan:Ethylacetat 7:3) aufgereinigt um 2-Isopropyl-6-hydroxyquinolin (620 mg, 3.31 mmol, 61 %) als gelbe Kristalle zu erhalten.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ 165.9, 156.6, 143.5, 137.2, 129.8, 129.8, 123.0, 120.2, 109.6, 37.9, 22.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₄NO [M+H⁺]: 188,1070 gefunden: 188,1070

2-tertButyl-6-methoxyquinolin 303



Diese Verbindung wurde nach derselben Methode wie für 2-Isopropyl-6-methoxyquinolin mit 1.5 Äq tertButylmagnesiumchlorid synthetisiert.

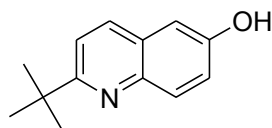
Ausbeute: 24 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 166.9, 157.3, 143.6, 134.9, 130.9, 127.3, 121.6, 118.6, 105.1, 55.6, 38.0, 30.3.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 216,1383; gefunden: 216,1384

2-tertButyl-6-hydroxyquinolin 304



Diese Verbindung wurde nach derselben Methode wie für 2-Isopropyl-6-hydroxyquinolin synthetisiert.

Ausbeute: 67 %.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ = 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

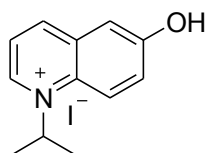
^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ = 167.4, 156.4, 143.8, 136.2, 130.7, 129.2, 122.5, 119.5, 109.3, 38.6, 30.6.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 202,1226; gefunden: 202,1226

Allgemeine Vorschrift für die N-Alkylierung von Chinolinen

Zu einem Äquivalent des entsprechenden Chinolins, suspendiert in 20 mL Acetonitril, wurden 2 Äquivalente Alkyljodid oder Alkyltriflat hinzugefügt und die Mischung für 3-30 h bei 70 °C (40 °C für Triflate) gerührt. Nach Abkühlung des Gemisches wurden flüchtige Komponenten unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan:Methanol 95:5 -> 9:1). Nach Umkristallisieren des Produktes wurden die entsprechenden substituierten N-Alkyl-6-hydroxychinoliniumiodide/triflate erhalten.

N-Isopropyl-6-hydroxychinoliniumiodid 281



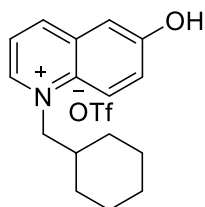
Ausbeute: 13 %.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.81 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.8, 144.7, 142.4, 132.2, 132.0, 127.4, 122.2, 120.4, 111.0, 57.2, 22.2.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ [M^+]: 188,1070; gefunden: 188,1069.

***N*-Cyclohexylmethyl-6-hydroxychinoliniumtrifluormethansulfonat 282**



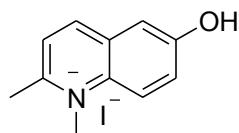
Ausbeute: 72 %.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,05 (dd, J = 5,7, 1,2 Hz, 1H) ; 8,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; 8,42 (d, J = 9,6 Hz, 1H) ; 7,93 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H) ; 7,81 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H) ; 4,86 (d, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,15 – 2,05 (m, 1H) ; 1,85 – 1,74 (m, 2H) ; 1,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H) ; 1.30 – 1.18 (m, 5H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 160,2 ; 146,8 ; 146,6 ; 134,3 ; 134,0 ; 129,2 ; 122,6 ; 121,7 ; 112,0 ; 64,6 ; 39,2 ; 31,1 ; 27,0 ; 26,5.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}^+$ [M^+]: 242,1539; gefunden: 242,1535.

***2*-Methyl-*N*-methyl-6-hydroxychinoliniumiodid 305**



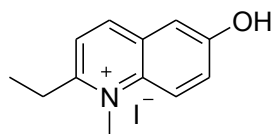
Ausbeute: 44 %.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.2, 157.2, 143.5, 133.7, 129.8, 126.4, 125.1, 120.8, 110.7, 39.7, 22.5.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}^+$ [M^+]: 174,0913 gefunden: 174,0914

2-Ethyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodid 306



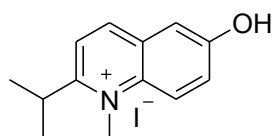
Ausbeute: 12 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 2.89 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.1, 147.6, 142.3, 137.6, 131.7, 131.3, 126.4, 120.8, 109.8, 45.2, 25.2, 14.5.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₂H₁₄NO⁺ [M⁺]: 188,1070 gefunden: 188,1070

2-Isopropyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodid 307



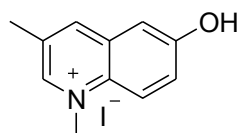
Ausbeute: 11 %.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 3.91 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 166.0, 159.6, 145.9, 135.5, 131.7, 128.3, 122.0, 121.6, 111.9, 39.7, 33.3, 21.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₃H₁₆NO⁺ [M⁺] 202.1226 gefunden: 202.1226

3-Methyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodid 308



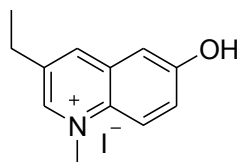
Ausbeute: 70 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.1, 147.6, 143.4, 131.9, 131.5, 131.1, 126.3, 120.8, 109.6, 45.2, 17.9.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}^+$ [M^+]: 174.0913 gefunden: 174.0915

3-Ethyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodide 309



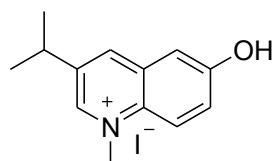
Ausbeute: 80 %.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 3H), 2.89 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.1, 147.2, 142.3, 137.6, 131.7, 131.8, 126.4, 120.8, 109.8, 45.2, 25.2, 14.5.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ [M^+]: 188.1070 gefunden: 188.1069

3-Isopropyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodid 310



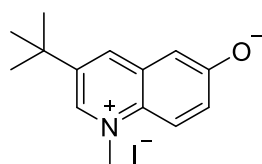
Ausbeute: 78 %.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 3.24 (heptett, J = 6.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.1, 146.5, 142.0, 141.0, 131.8, 131.3, 126.4, 120.7, 109.9, 45.2, 31.3, 23.0.

HRMS (ESI) berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ [M^+]: 202.1226 gefunden: 202.1226

3-Tertbutyl-N-methyl-6-hydroxyquinoliniumiodid 311



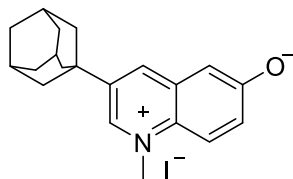
Ausbeute: 85 %.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.1, 145.7, 144.4, 140.1, 131.4, 131.2, 126.5, 120.6, 110.2, 45.4, 34.5, 30.3.

HRMS (ESI) berechnet für C₁₄H₁₈NO⁺ [*M*⁺]: 216.1383 gefunden: 216.1385

3-Adamantyl-N-methyl-6-hydroxychinoliniumiodid 312



Ausbeute: 85 %.

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 2.04 (s, 1H) 1.90 (m, 5H).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.85 – 1.73 (m, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 158.2, 145.4, 144.4, 140.0, 131.4, 131.3, 126.6, 120.5, 110.2, 45.3, 41.5, 35.7, 27.9.

HRMS (ESI) berechnet für C₂₀H₂₄NO⁺ [*M*⁺]: 294.1852 gefunden: 294.1852

12. Liste an Publikationen

Richter, C.; Krumrey, M.; Bahri, M.; Trunschke, S.; Mahrwald, R., *Amine-Catalyzed Cascade Reactions of Unprotected Aldoses - An Operationally Simple Access to Defined Configured Stereotetrads or Stereopentads* *ACS Catalysis* **2016**, 6 (8), 5549-5552, DOI: 10.1021/acscatal.6b01699.

Richter, C.; Krumrey, M.; Klaue, K.; Mahrwald, R., *Cascade Reactions of Unprotected Ketoses with Ketones – a Stereoselective Access to C-Glycosides* *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, just accepted, DOI 10.1002/ejoc.201601058.

Richter, C.; Berndt, F.; Kunde, T.; Mahrwald, R., *Decarboxylative Cascade Reactions of Dihydroxyfumaric Acid: A Preparative Approach to the Glyoxylate Scenario* *Organic Letters* **2016**, 18, 2950-2953

Richter, C.; Schneider, C.; Quick, M. T.; Volz, P.; Mahrwald, R.; Hughes, J.; Dick, B.; Alexiev*, U.; Ernsting*, N. P.; *Dual-fluorescence pH probe for bio-labelling* *Phys. Chem. Chem. Phys* **2015**, 17, 30590-30597 DOI: 10.1039/c5cp05454k.

Richter, C.; Nguyen Trung, M.; Mahrwald, R., *Multicomponent Cascade Reactions of Unprotected Ketoses and Amino Acids – Access to a Defined Configured Quaternary Stereogenic Center* *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, 80 (21), 10849-10865.

Richter, C.; Voigt, B.; Mahrwald, R., *Amine-catalyzed cascade reactions of ketoses with 1,3-dicarbonyl compounds* *RSCAdv.* **2015**, 5, 45571 – 45574.

Richter, C.; Ernsting, N. P.; Mahrwald, R., *Operationally Simple and Selective One-Pot Synthesis of Hydroxyphenones - A Facile Access to SNARF-Dyes* *Synthesis* **2016**; 48, 1217-1225

Quick, M.; Kasper, M.-A.; Richter, C.; Mahrwald, R.; Dobryakov, A. L.; Kovalenko, S. A.; Ernsting*, N. P., *β -Carotene Revisited by Transient Absorption and Stimulated Raman Spectroscopy* *ChemPhysChem.* **2015**, 16, 3824-3835 doi:10.1002/cphc.201500586.

Downey, M.; Richter, C.; Pohl, R.; Mahrwald, R.; Hock, M., *Direct One-Pot Synthesis of Nucleosides from Unprotected or 5-O-Monoprotected d-Ribose* *Organic Letters* **2015**, 17 (18), 4604-4607.

Sajadi, M.; Berndt, F.; Richter, C.; Gerecke, M.; Mahrwald, R.; Ernsting, N. P., *Observing the Hydration Layer of Trehalose with a Linked Molecular Terahertz Probe J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, 5, 1845 – 1849.

Quick, M.; Dobryakov, A. L.; Gerecke, M.; Richter, C.; Berndt, F.; Ioffe, I. N.; Granovsky, A. A.; Mahrwald, R.; Ernsting, N. P.; Kovalenko, S. A. *Photoisomerization Dynamics and Pathways of trans- and cis-Azobenzene in Solution from Broadband Femtosecond Spectroscopies and Calculations J. Phys. Chem. B* **2014**, 118, 8756 – 8771.

Die aus den in diesem Abschnitt aufgelisteten Quellen übernommenen Grafiken, die nicht von mir erstellt wurden, sind mithilfe von Bildbearbeitung ins Deutsche übersetzt worden. Ich versichere hiermit, dass diese Grafiken weder in weiterer Hinsicht verändert, noch deren Aussagen verfälscht wurden. Die Anteile der Co-Autoren in den entsprechenden Kapiteln sind in Fußnoten des Kapitels selbst beschrieben. (Abbildungen **23**, **26** und **27** erstellt von Michael Quick und Nikolaus P. Ernsting. Abbildung **28** erstellt von Constantin Schneider, Pierre Voltz und Ulrike Alexiev. Abbildung **31** und **32** erstellt von Mario Gerecke und Nikolaus P. Ernsting.)

Leipzig, den 21. November 2016

Celin Richter

13. Quellen

1. Berg, J. M.; Stryer, L.; Tymoczko, J. L., *Stryer Biochemie*. Springer-Verlag: 2015.
2. Hanessian, S., *Preparative carbohydrate chemistry*. CRC Press: 1997.
3. Mahrwald, R., Organokatalyse in der Kohlenhydratchemie. *Naturwissenschaftliche Rundschau* **2016**, 69 (7), 500 - 510.
4. von Liebig, J., Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1860**, 113 (2), 246-247.
5. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W., New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122 (17), 4243-4244.
6. Abbasov, M. E.; Romo, D., The ever-expanding role of asymmetric covalent organocatalysis in scalable, natural product synthesis. *Natural Product Reports* **2014**, 31 (10), 1318-1327.
7. (a) MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, 455, 304; (b) Markert, M.; Mahrwald, R., Total Syntheses of Carbohydrates: Organocatalyzed Aldol Additions of Dihydroxyacetone. *Chemistry – A European Journal* **2008**, 14 (1), 40-48; (c) Monrad, R. N.; Madsen, R., Modern methods for shortening and extending the carbon chain in carbohydrates at the anomeric center. *Tetrahedron* **2011**, 67 (46), 8825-8850.
8. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, 39 (12), 1615-1621; (b) Jiang, H.; Cruz, D. C.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen, K. A., Asymmetric Organocatalytic Thio-Diels-Alder Reactions via Trienamine Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135 (13), 5200-5207; (c) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y., An efficient asymmetric epoxidation method for trans-olefins mediated by a fructose-derived ketone. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118 (40), 9806-9807.
9. (a) Douglas, G.; Graves, J.; Hartley, D.; Hughes, G.; McLoughlin, B.; Siddall, J.; Smith, H., 975. Totally synthetic steroid hormones. Part I. Oestrone and related oestrapolyenes. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1963**, 5072-5094; (b) Wieland, P.; Miescher, K., Über die Herstellung mehrkerniger Ketone. *Helvetica Chimica Acta* **1950**, 33 (7), 2215-2228.
10. (a) Adams, G. L.; Carroll, P. J.; Smith, A. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 519; (b) Cook, P.; James, I., *New Engl. J. Med.* **1981**, 305, 1560; (c) Davies, D. L.; Shepherd, M., *Lancet* **1955**, 269, 117; (d) Jordan, M. A.; Wilson, L., *Nat. Rev. Cancer* **2004**, 4, 253; (e) Neuss, N.; Neuss, M. N.; Brossi, A.; Suffness, M., *The Alkaloids*. 1990; Vol. 37, p 229; (f) Ramirez, A.; Garcia-Rubio, S., *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1891.

11. (a) Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6013; (b) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9126.
12. Horning, B. D.; MacMillan, D. W. C., Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (–)-Vincorine. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (17), 6442-6445.
13. Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective organocatalytic construction of pyrroloindolines by a cascade addition–cyclization strategy: Synthesis of (–)-flustramine B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101* (15), 5482-5487.
14. Enders, D.; Grondal, C.; Hüttel, M. R., Asymmetrische organokatalytische Dominoreaktionen. *Angewandte Chemie* **2007**, *119* (10), 1590-1601.
15. (a) Barbas, C. F.; Wang, Y. F.; Wong, C. H., Deoxyribose-5-phosphate aldolase as a synthetic catalyst. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (5), 2013-2014; (b) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (10), 2395-2396; (c) Trost, B. M.; Jiang, C., Atom economic asymmetric creation of quaternary carbon: Regio- and enantioselective reactions of a vinyl epoxide with a carbon nucleophile. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (51), 12907-12908.
16. (a) Biswas, S.; Jaiswal, P. K.; Singh, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S., I-Proline catalyzed stereoselective synthesis of (E)-methyl-[small alpha]-indol-2-yl-[small beta]-aryl/alkyl acrylates: easy access to substituted carbazoles, [gamma]-carbolines and prenostodione. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11* (41), 7084-7087; (b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A., Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids. *Angewandte Chemie* **2002**, *114* (10), 1868-1871; (c) Li, Y.; Chen, H.; Shi, C.; Shi, D.; Ji, S., Efficient One-Pot Synthesis of Spirooxindole Derivatives Catalyzed by I-Proline in Aqueous Medium. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2010**, *12* (2), 231-237; (d) Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K.; Butcher, R. J., I-Proline-catalyzed one-pot expeditious synthesis of highly substituted pyridines at room temperature. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (13), 1797-1802; (e) Penhoat, M.; Barbry, D.; Rolando, C., Direct asymmetric aldol reaction co-catalyzed by l-proline and group 12 elements Lewis acids in the presence of water. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (1), 159-162.
17. (a) Bock, D. A.; Lehmann, C. W.; List, B., Crystal structures of proline-derived enamines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *107* (48), 20636-20641; (b) Hein, J. E.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G., Kinetic Profiling of Prolinate-Catalyzed α -Amination of Aldehydes. *Organic Letters* **2011**, *13* (16), 4300-4303; (c) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M., The Elusive Enamine Intermediate in Proline-Catalyzed Aldol

Reactions: NMR Detection, Formation Pathway, and Stabilization Trends. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49 (29), 4997-5003; (d) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B., Enamine versus Oxazolidinone: What Controls Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions? *Angewandte Chemie* **2010**, 122 (36), 6517-6521; (e) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B., Stereocontrol in proline-catalyzed asymmetric amination: a comparative assessment of the role of enamine carboxylic acid and enamine carboxylate. *Chemical Communications* **2011**, 47 (20), 5759-5761; (f) Zotova, N.; Moran, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G., A Coherent Mechanistic Rationale for Additive Effects and Autoinductive Behaviour in Proline-Mediated Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351 (17), 2765-2769.

18. (a) Richter, C.; Nguyen Trung, M.; Mahrwald, R., Multicomponent Cascade Reactions of Unprotected Ketoses and Amino Acids—Access to a Defined Configured Quaternary Stereogenic Center. *The Journal of organic chemistry* **2015**, 80 (21), 10849-10865; (b) Richter, C.; Voigt, B.; Mahrwald, R., Amine-catalyzed cascade reactions of ketoses with 1,3-dicarbonyl compounds. *RSC Adv.* **2015**, 5 (56), 45571-45574; (c) Voigt, B.; Matviitsuk, A.; Mahrwald, R., Organocatalyzed Knoevenagel-addition—simple access to carbon chain-elongated branched carbohydrates. *Tetrahedron* **2013**, 69 (21), 4302-4310.

19. Estevez, R. J., An overview of key routes for the transformation of sugars into carbasugars and related compounds. *Carbohydrate Chemistry* **2012**, 38, 263-302.

20. (a) Ferrières, V.; Bertho, J.-N.; Plusquellec, D., A convenient synthesis of alkyl d-glycofuranosiduronic acids and alkyl d-glycofuranosides from unprotected carbohydrates. *Carbohydrate Research* **1998**, 311 (1–2), 25-35; (b) Gyorgydeak, Z.; Pelyvas, I., *Monosaccharide Sugars: Chemical synthesis by chain elongation, degradation, and epimerization*. Academic press: 1998; (c) Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M., Tin- and indium-mediated allylation in aqueous media: application to unprotected carbohydrates. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58 (20), 5500-5507.

21. (a) Angyal, S. J., The Composition of Reducing Sugars in Solution. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Tipson, R. S.; Derek, H., Eds. Academic Press: 1984; Vol. Volume 42, pp 15-68; (b) Angyal, S. J., The Composition of Reducing Sugars in Solution: Current Aspects. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Derek, H., Ed. Academic Press: 1991; Vol. Volume 49, pp 19-35; (c) Drew, K. N.; Zajicek, J.; Bondo, G.; Bose, B.; Serianni, A. S., ¹³C-labeled aldopentoses: detection and quantitation of cyclic and acyclic forms by heteronuclear 1D and 2D NMR spectroscopy. *Carbohydrate Research* **1998**, 307 (3–4), 199-209.

22. (a) Arai, K., Preparation of poly(4-vinyl-2-hydroxypyridine) and its catalytic activity on mutarotation of 2,3,4,6-tetramethyl- α -D-glucose. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1993**, 31 (1), 193-197; (b) Morgan, D. M. L.; Neuberger, A., Mutarotation of Some

Biologically Important 2-Substituted Hexoses. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **1974**, 337 (1610), 317-332; (c) Morpurgo, S.; Bossa, M., The epimerisation of 2-tetrahydropyranol catalysed by the tautomeric couples 2-pyridone/2-hydroxypyridine and formamide/formamidic acid as a model for the sugar's mutarotation: a theoretical study. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2003**, 5 (6), 1181-1189; (d) Smith, W. T.; Hearn, T. L., Substituent effects in 2-pyridone-catalyzed mutarotation. *Bioorganic Chemistry* **1972**, 2 (1), 39-43; (e) Swain, C. G.; Brown, J. F., Concerted Displacement Reactions. VII. The Mechanism of Acid—Base Catalysis in Non-aqueous Solvents¹. *Journal of the American Chemical Society* **1952**, 74 (10), 2534-2537; (f) Swain, C. G.; Brown, J. F., Concerted Displacement Reactions. VIII. Polyfunctional Catalysis¹. *Journal of the American Chemical Society* **1952**, 74 (10), 2538-2543.

23. (a) Jiříčný, V.; Staněk, V., Preparation of D-Arabinose in a Laboratory Fluidized Bed Electrode Cell. *Collection of Czechoslovak chemical communications* **1995**, 60 (5), 863-874; (b) Ruff, O., Ueber die Verwandlung der d-Gluconsäure in d-Arabinose. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1898**, 31 (2), 1573-1577; (c) Stapley, J. A.; BeMiller, J. N., The Ruff degradation: a review of previously proposed mechanisms with evidence that the reaction proceeds by a Hofer–Moest-type reaction. *Carbohydrate Research* **2007**, 342 (3–4), 407-418.

24. (a) Alonso-Cruz, C. R.; León, E. I.; Ortiz-López, F. J.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E., Fragmentation of carbohydrate anomeric alkoxyl radicals. Synthesis of highly functionalized chiral vinyl sulfones. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (32), 5265-5268; (b) de Armas, P.; Francisco, C. G.; Suárez, E., Reagents with Hypervalent Iodine: Formation of Convenient Chiral Synthetic Intermediates by Fragmentation of Carbohydrate Anomeric Alkoxy Radicals. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1992**, 31 (6), 772-774; (c) González, C. C.; León, E. I.; Riesco-Fagundo, C.; Suárez, E., Fragmentation of carbohydrate anomeric alkoxy radicals: a new synthesis of chiral 1-halo-1-bromo compounds. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44 (33), 6347-6350; (d) Inanaga, J.; Sugimoto, Y.; Yokoyama, Y.; Hanamoto, T., One-carbon extrusion from carbohydrates via C1-alkoxy radical fragmentation. An easy access to erythrose and threose. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33 (52), 8109-8112.

25. (a) Hough, L.; Taylor, T. J.; Thomas, G. H. S.; Woods, B. M., 239. The oxidation of monosaccharides by periodate with reference to the formation of intermediary esters. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1958**, (0), 1212-1217; (b) Storz, T.; Vasella, A., Practical and Efficient Synthesis of a Chiral C5 Building Block, 2-O-Allyl-d-arabinose, from Diacetone-d-glucose. *Synthesis* **2006**, 2006 (09), 1461-1464.

26. (a) Fristrup, P.; Kreis, M.; Palmelund, A.; Norrby, P.-O.; Madsen, R., The Mechanism for the Rhodium-Catalyzed Decarbonylation of Aldehydes: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (15), 5206-5215; (b)

- Ikeda, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K., Utilization of Aldoses as a Carbonyl Source in Cyclocarbonylation of Enynes. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75 (18), 6279-6282; (c) Monrad, R. N.; Madsen, R., Rhodium-Catalyzed Decarbonylation of Aldoses. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72 (25), 9782-9785.
27. (a) Buchotte, M.; Muzard, M.; Plantier-Royon, R., A Straightforward and General Strategy Towards 1,5-Dithio-1-enopyranosides. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 2008 (20), 3529-3534; (b) Kikelj, V.; Plantier-Royon, R.; Portella, C., A New Short and Efficient Route to 3-Deoxy-d-manno-oct-2-ulosonic Acid (KDO) and 3-Deoxy-d-arabino-hept-2-ulosonic Acid (DAH). *Synthesis* **2006**, 2006 (07), 1200-1204; (c) Młynarski, J.; Banaszek, A., Synthetic routes to methyl 3-deoxy-aldulosonic acid methyl esters and their 2-deoxy isomers based on the Horner-Emmons and Peterson reaction of sugar lactones. *Tetrahedron* **1999**, 55 (9), 2785-2794.
28. (a) Hong, Z.; Liu, L.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H., Three-Step Synthesis of Sialic Acids and Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45 (44), 7417-7421; (b) Moosophon, P.; Baird, M. C.; Kanokmedhakul, S.; Pyne, S. G., Total Synthesis of Calystegine B4. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010 (17), 3337-3344; (c) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A., Highly stereocontrolled one-step synthesis of anti- β -amino alcohols from organoboronic acids, amines, and α -hydroxy aldehydes. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120 (45), 11798-11799.
29. (a) Andresen, T. L.; Skytte, D. M.; Madsen, R., Synthesis of anti-tumour phosphatidylinositol analogues from glucose by the use of ring-closing olefin metathesis. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2 (20), 2951-2957; (b) Luchetti, G.; Ding, K.; d'Alarcao, M.; Kornienko, A., Enantio- and Diastereodivergent Synthetic Route to Multifarious Cyclitols from d-Xylose via Ring-Closing Metathesis. *Synthesis* **2008**, 2008 (19), 3142-3147.
30. Kornienko, A.; d'Alarcao, M., Synthesis of cyclitols via ring-closing metathesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10 (5), 827-829.
31. (a) Palmelund, A.; Madsen, R., Chain Elongation of Aldoses by Indium-Mediated Coupling with 3-Bromopropenyl Esters. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (20), 8248-8251; (b) Schmölzer, C.; Fischer, M.; Schmid, W., Permanganate Oxidation Revisited: Synthesis of 3-Deoxy-2-uloses via Indium-Mediated Chain Elongation of Carbohydrates. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010 (25), 4886-4892; (c) Warwel, M.; Fessner, W.-D., Indium-Mediated Chain-Extension: An Improved Protocol for the Concise, Diastereospecific Synthesis of KDN and Other Sialic Acids. *Synlett* **2000**, 2000 (06), 0865-0867.
32. (a) Hotchkiss, D.; Soengas, R.; Simone, M. I.; van Ameijde, J.; Hunter, S.; Cowley, A. R.; Fleet, G. W. J., Kiliani on ketoses: branched carbohydrate building blocks from d-fructose and l-sorbose. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (51), 9461-9464; (b) Lundt, I.; Madsen, R.,

Deoxyiminoalditols from Aldonolactones; IV: Preparation of 1,5-Dideoxy-1,5-iminoheptitols with L-glycero-D-manno, D-glycero-L-gulo and L-glycero-D-altro Configuration. *Synthesis* **1995**, 1995 (07), 787-794; (c) Soengas, R.; Izumori, K.; Simone, M. I.; Watkin, D. J.; Skytte, U. P.; Soetaert, W.; Fleet, G. W. J., Kiliani reactions on ketoses: branched carbohydrate building blocks from D-tagatose and D-psicose. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46 (34), 5755-5759.

33. (a) Dromowicz, M.; Köll, P., A convenient synthesis of d-idose. *Carbohydrate Research* **1998**, 308 (1–2), 169-171; (b) Vojtech, M.; Petrušová, M.; Pribulová, B.; Petruš, L., Direct conversion of 1-deoxy-1-nitroalditols to methyl glycofuranosides. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (19), 3112-3116.

34. (a) Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V., Steric determinants in diastereocontrol during Baylis–Hillman reaction of sugar-derived aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16 (16), 2691-2703; (b) Krishna, P. R.; Reddy, P. N.; Sreeshailam, A.; Kiran, M. U.; Jagdeesh, B., The Baylis–Hillman reaction: a strategic tool for the synthesis of higher-carbon sugars. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (37), 6466-6470; (c) Krishna, P. R.; Sachwani, R.; Reddy, P. S., Asymmetric Baylis–Hillman reaction: an enchanting expedition. *Synlett* **2008**, 2008 (19), 2897-2912.

35. (a) Córdova, A.; Ibrahim, I.; Casas, J.; Sundén, H.; Engqvist, M.; Reyes, E., Amino Acid Catalyzed Neogenesis of Carbohydrates: A Plausible Ancient Transformation. *Chemistry – A European Journal* **2005**, 11 (16), 4772-4784; (b) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas Iii, C. F., Direct organocatalytic aldol reactions in buffered aqueous media. *Chemical Communications* **2002**, (24), 3024-3025; (c) Enders, D.; Grondal, C., Direkte organokatalytische De-novo-Synthese von Kohlenhydraten. *Angewandte Chemie* **2005**, 117 (8), 1235-1238; (d) Grondal, C.; Enders, D., Direct asymmetric organocatalytic de novo synthesis of carbohydrates. *Tetrahedron* **2006**, 62 (2–3), 329-337; (e) Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A., Amino Acid-Catalyzed Asymmetric Carbohydrate Formation: Organocatalytic One-Step De Novo Synthesis of Keto and Amino Sugars. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348 (1-2), 211-222; (f) Kofoed, J.; Reymond, J.-L.; Darbre, T., Prebiotic carbohydrate synthesis: zinc-proline catalyzes direct aqueous aldol reactions of [small alpha]-hydroxy aldehydes and ketones. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, 3 (10), 1850-1855; (g) Liao, W.-W.; Ibrahim, I.; Cordova, A., A concise enantioselective synthesis of iminosugar derivatives. *Chemical Communications* **2006**, (6), 674-676; (h) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., The Importance of Iminium Geometry Control in Enamine Catalysis: Identification of a New Catalyst Architecture for Aldehyde–Aldehyde Couplings. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43 (48), 6722-6724; (i) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., Two-Step Synthesis of Carbohydrates by Selective Aldol Reactions. *Science* **2004**, 305 (5691), 1752-1755; (j) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.;

Hettche, F.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective Organocatalytic Direct Aldol Reactions of α -Oxyaldehydes: Step One in a Two-Step Synthesis of Carbohydrates. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (16), 2152-2154; (k) Palyam, N.; Niewczas, I.; Majewski, M., Building carbohydrates on the dioxanone scaffold: stereoselective synthesis of d-glycero-d-manno-2-octulose. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (52), 9195-9198; (l) Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., Dihydroxyacetone Variants in the Organocatalytic Construction of Carbohydrates: Mimicking Tagatose and Fuculose Aldolases. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (10), 3822-3828; (m) Weber, A. L.; Pizzarello, S., The peptide-catalyzed stereospecific synthesis of tetroses: A possible model for prebiotic molecular evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2006**, *103* (34), 12713-12717; (n) Zhao, G.-L.; Liao, W.-W.; Córdova, A., Direct one-pot highly enantioselective assembly of polyketide and carbohydrate synthons. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (28), 4929-4932.

36. (a) Gillingham, D. G.; Stallforth, P.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H.; Hilvert, D., Chemoenzymatic synthesis of differentially protected 3-deoxysugars. *Nat Chem* **2010**, *2* (2), 102-105; (b) Lambie, H. J.; Royer, S. F.; Hough, D. W.; Danson, M. J.; Taylor, G. L.; Bull, S. D., A Thermostable Aldolase for the Synthesis of 3-Deoxy-2-ulosonic Acids. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (6), 817-821.

37. Kobori, Y.; Myles, D. C.; Whitesides, G. M., Substrate specificity and carbohydrate synthesis using transketolase. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57* (22), 5899-5907.

38. (a) Cheng, J.; Fang, Z.; Li, S.; Zheng, B.; Jiang, Y., An efficient synthesis of d-mannoheptulose via oxidation of an olefinated sugar with potassium permanganate in aqueous acetone. *Carbohydrate Research* **2009**, *344* (15), 2093-2095; (b) Fetizon, M.; Goulaouic, P.; Hanna, I., Chemistry of dihydro-1,4-dioxin III a new method for the preparation of α,α' -dihydroxy ketones from ketones and aldehydes. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26* (40), 4925-4928; (c) Fischer, M.; Kahlig, H.; Schmid, W., Gram scale synthesis of 3-fluoro-1-hydroxyacetone phosphate: a novel donor substrate in rabbit muscle aldolase-catalyzed aldol reactions. *Chemical Communications* **2011**, *47* (23), 6647-6649; (d) Fischer, M.; Schmölzer, C.; Nowikow, C.; Schmid, W., Indium-Mediated Allenylation of Aldehydes and Its Application in Carbohydrate Chemistry: Efficient Synthesis of D-Ribulose and 1-Deoxy-D-ribulose. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (9), 1645-1651; (e) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, H.; Ito, Y., Synthesis of α -hydroxy ketones by samarium(II) iodide-mediated coupling of organic halides, an isocyanide, and carbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58* (6), 1458-1465; (f) Murakami, M.; Kawano, T.; Ito, Y., [2-Benzyloxy]-1-(N-2,6-xylylimino)ethyl]samarium as a synthetic equivalent to α -hydroxyacetyl anion. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (6), 2437-2439; (g) Paulsen, H.; Roden, K.; Sinnwell, V.; Luger, P., Verzweigte Zucker, XXVII.

Kettenverlängerungen zu langkettigen Sacchariden durch Reaktionen mit dem Dianion des 1,3-Dithian-2-methanols und verwandten Dianionen. *Liebigs Annalen der Chemie* **1981**, 1981 (11), 2009-2027; (h) Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W. L., High-yield acyl anion trapping reactions: syntheses of α -hydroxy ketones and 1,2-diketones. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48 (7), 1144-1146; (i) Sowden, J. C.; Strobach, D. R., The Condensation of 2-Nitroethanol with the D-Aldopentoses. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, 80 (10), 2532-2533; (j) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Kurosaki, M.; Yamada, H., Total Synthesis of Neu5Ac via Alkylation of 2-Alkoxy-2-cyanoacetate with a Sugar-Derived Bromide. *Synlett* **1997**, 1997 (09), 1065-1066; (k) Tsukamoto, H.; Takahashi, T., New Route to 3-Deoxy-2-Ulosonic Acids; Total Syntheses of KDO and KDN. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38 (36), 6415-6418; (l) Wulff, G.; Hansen, A., Synthesis of monosaccharides with the aid of a new synthetic equivalent for the glycolaldehyde anion. *Carbohydrate Research* **1987**, 164, 123-140.

39. Zhang, J.; Xing, C.; Tiwari, B.; Chi, Y. R., Catalytic Activation of Carbohydrates as Formaldehyde Equivalents for Stetter Reaction with Enones. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135 (22), 8113-8116.

40. (a) Richter, C.; Berndt, F.; Kunde, T.; Mahrwald, R., Decarboxylative Cascade Reactions of Dihydroxyfumaric Acid: A Preparative Approach to the Glyoxylate Scenario. *Organic Letters* **2016**, 18 (12), 2950-2953; (b) Rohr, K.; Mahrwald, R., Stereoselective direct amine-catalyzed decarboxylative aldol addition. *Organic Letters* **2011**, 13 (7), 1878-1880.

41. (a) Voigt, B.; Mahrwald, R., Organocatalyzed cascade reactions of carbohydrates—a direct access to C-glycosides. *Chemical Communications* **2014**, 50 (7), 817-819; (b) Voigt, B.; Scheffler, U.; Mahrwald, R., Stereoselective amine-catalyzed carbohydrate chain elongation. *Chemical Communications* **2012**, 48 (43), 5304-5306.

42. Witte, S. N. R.; Voigt, B.; Mahrwald, R., Amine-Catalyzed Cascade Reactions of Unprotected and Unactivated- Carbohydrates: Direct Access to C-Glycosides. *Synthesis* **2015**, 47 (15), 2249-2255.

43. (a) Augé, J.; Lubin-Germain, N., Lubineau's green synthons. *Carbohydrate Chemistry: Chemical and Biological Approaches* **2014**, 40, 11-30; (b) Hersant, Y.; Abou-Jneid, R.; Canac, Y.; Lubineau, A.; Philippe, M.; Semeria, D.; Radisson, X.; Scherrmann, M.-C., One-step synthesis of β -C-glycolipid derivatives from unprotected sugars. *Carbohydrate research* **2004**, 339 (3), 741-745; (c) Aparicio, F. L.; Benitez, F. Z.; Mendoza, P. G.; Gonzalez, F. S., Loss or transfer of an acetyl group during Knoevenagel reactions of aldehydo sugars with acetylacetone. *Carbohydrate research* **1985**, 135 (2), 303-311; (d) Rodrigues, F., Canac Y. Lubineau A. *Chem. Commun* **2000**, 2049.

44. (a) Feng, W.; Fang, Z.; Yang, J.; Zheng, B.; Jiang, Y., Microwave-assisted efficient synthesis of aryl ketone β -C-glycosides from unprotected aldoses. *Carbohydrate research*

2011, 346 (2), 352-356; (b) Wang, J.; Li, Q.; Ge, Z.; Li, R., A versatile and convenient route to ketone C-pyranosides and ketone C-furanosides from unprotected sugars. *Tetrahedron* **2012**, 68 (4), 1315-1320.

45. (a) Ajay, A.; Sharma, S.; Gupt, M. P.; Bajpai, V.; Kumar, B.; Kaushik, M. P.; Konwar, R.; Ampapathi, R. S.; Tripathi, R. P., Diversity oriented synthesis of pyran based polyfunctional stereogenic macrocycles and their conformational studies. *Organic letters* **2012**, 14 (17), 4306-4309; (b) Bragnier, N.; Guillot, R.; Scherrmann, M.-C., Diastereoselective addition of sugar radicals to camphorsultam glyoxilic oxime ether: a route toward C-glycosylthreonine and allothreonine. *Organic & biomolecular chemistry* **2009**, 7 (19), 3918-3921; (c) Bragnier, N.; Scherrmann, M.-C., One-step synthesis of β -C-glycosidic ketones in aqueous media: The case of 2-acetamido sugars. *Synthesis* **2005**, (5), 814-818; (d) Carpenter, C. A.; Kenar, J. A.; Price, N. P., Preparation of saturated and unsaturated fatty acid hydrazides and long chain C-glycoside ketohydrazones. *Green Chemistry* **2010**, 12 (11), 2012-2018; (e) Cavezza, A.; Boule, C.; Guéguinat, A.; Pichaud, P.; Trouille, S.; Ricard, L.; Dalko-Csiba, M., Synthesis of Pro-Xylane TM: A new biologically active C-glycoside in aqueous media. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2009**, 19 (3), 845-849; (f) Foley, P. M.; Phimpachanh, A.; Beach, E. S.; Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T., Linear and cyclic C-glycosides as surfactants. *Green Chemistry* **2011**, 13 (2), 321-325; (g) Giguère, D.; André, S.; Bonin, M.-A.; Bellefleur, M.-A.; Provencal, A.; Cloutier, P.; Pucci, B.; Roy, R.; Gabius, H.-J., Inhibitory potential of chemical substitutions at bioinspired sites of β -D-galactopyranose on neoglycoprotein/cell surface binding of two classes of medically relevant lectins. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, 19 (10), 3280-3287; (h) Giguère, D.; Bonin, M.-A.; Cloutier, P.; Patnam, R.; St-Pierre, C.; Sato, S.; Roy, R., Synthesis of stable and selective inhibitors of human galectins-1 and-3. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2008**, 16 (16), 7811-7823; (i) Hemamalini, A.; Das, T. M., Bis-triazologlycolipid mimetics—low molecular weight organogelators. *New Journal of Chemistry* **2014**, 38 (7), 3015-3021; (j) Liu, L.; Abdel Motaal, B.; Schmidt-Supprian, M.; Pohl, N. L., Multigram Synthesis of Isobutyl- β -C-galactoside as a Substitute of Isopropylthiogalactoside for Exogenous Gene Induction in Mammalian Cells. *The Journal of organic chemistry* **2012**, 77 (3), 1539-1546; (k) Mugunthan, G.; Ramakrishna, K.; Sriram, D.; Yogeewari, P.; Kartha, K. R., Synthesis and screening of (E)-1-(β -d-galactopyranosyl)-4-(aryl) but-3-ene-2-one against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2011**, 21 (13), 3947-3950; (l) Nagarajan, S.; Das, T. M., Facile one-pot synthesis of sugar–quinoline derivatives. *Carbohydrate research* **2009**, 344 (8), 1028-1031; (m) Norsikian, S.; Zeitouni, J.; Rat, S.; Gérard, S.; Lubineau, A., New and general synthesis of β -C-glycosylformaldehydes from easily available β -C-glycosylpropanones. *Carbohydrate research* **2007**, 342 (18), 2716-2728; (n) Pałasz, A.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Jabłoński, M., Application of 2, 4, 6-trioxo-pyrimidin-5-ylidene alditols

in the synthesis of pyrano [2, 3-d] pyrimidines containing a sugar moiety by hetero-Diels–Alder reactions and by conjugate Michael addition–cyclizations. *Tetrahedron* **2013**, 69 (38), 8216-8227; (o) Price, N. P.; Bowman, M. J.; Le Gall, S.; Berhow, M. A.; Kendra, D. F.; Lerouge, P., Functionalized C-glycoside ketohydrazones: carbohydrate derivatives that retain the ring integrity of the terminal reducing sugar. *Analytical chemistry* **2010**, 82 (7), 2893-2899; (p) Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A., Attachment of carbohydrates to methoxyaryl moieties leads to highly selective inhibitors of the cancer associated carbonic anhydrase isoforms IX and XII. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2014**, 22 (19), 5308-5314; (q) Riemann, I.; Fessner, W.-D.; Papadopoulos, M.; Knorst, M., C-glycosides by aqueous condensation of β -dicarbonyl compounds with unprotected sugars. *Australian journal of chemistry* **2002**, 55 (2), 147-154; (r) Wang, J.-f.; Lei, M.; Li, Q.; Ge, Z.-m.; Wang, X.; Li, R.-t., A novel and efficient direct aldol condensation from ketones and aromatic aldehydes catalyzed by proline–TEA through a new pathway. *Tetrahedron* **2009**, 65 (25), 4826-4833; (s) Xia, T.-Y.; Li, Y.-B.; Yin, Z.-J.; Meng, X.-B.; Li, S.-C.; Li, Z.-J., Synthesis of L-glucose and L-galactose derivatives from D-sugars. *Chinese Chemical Letters* **2014**, 25 (9), 1220-1224; (t) Yan, L.; Xu, H.; Liu, F.; Zhao, J.; Liu, H., Synthesis and Biological Evaluation of Andrographolide C-Glycoside Derivatives as α -Glycosidase Inhibitors. *Chinese Journal of Chemistry* **2012**, 30 (4), 914-918; (u) Zeitouni, J.; Norsikian, S.; Lubineau, A., A convenient new route to protected and free 2, 6-anhydro-d-glycero-d-gulo-heptoses (1-formyl- β -d-glucopyranosides). *Tetrahedron letters* **2004**, 45 (41), 7761-7763.

46. Scherrmann, M.-C., Knoevenagel Reaction of Unprotected Sugars. In *Carbohydrates in Sustainable Development II*, Springer: 2010; pp 1-18.

47. (a) Calter, M. A.; Zhu, C.; Lachicotte, R. J., Rapid Synthesis of the 7-Deoxy Zaragozic Acid Core. *Organic Letters* **2002**, 4 (2), 209-212; (b) Liu, J.-H.; Long, Y.-Q., Studies toward the total synthesis of cyclodidemniserinol trisulfate. Part II: 3,5,7-Trisubstituted 6,8-dioxabicyclo [3.2.1] octane core structure construction via I₂-mediated deprotection and ring closure tandem reaction. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 (32), 4592-4594; (c) Paterson, I.; Feßner, K.; Finlay, M. R. V.; Jacobs, M. F., Studies towards the synthesis of the zaragozic acids: A novel epoxide cyclisation approach to the formation of the bicyclic acetal core. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37 (48), 8803-8806; (d) Shing, T. K. M.; Cheng, H. M., Intramolecular direct aldol reactions of sugar 2,7-diketones: syntheses of hydroxylated cycloalka(e)nones. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 13 (16), 4795-4802.

48. (a) Beye, G. E.; Goodman, J. M.; Ward, D. E., Synthetic Studies on Siphonariid Polypropionates: Synthesis and Isomerization of the Caloundrin B Trioxaadamantane Ring System. *Organic letters* **2009**, 11 (6), 1373-1376; (b) Beye, G. E.; Ward, D. E., On the Origin of Siphonariid Polypropionates: Total Synthesis of Baconipyronone A, Baconipyronone C, and

Siphonarin B via their Putative Common Precursor. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (20), 7210-7215; (c) Brecknell, D. J.; Collett, L. A.; Davies-Coleman, M. T.; Garson, M. J.; Jones, D. D., New non-contiguous polypropionates from marine molluscs: a comment on their natural product status. *Tetrahedron* **2000**, 56 (16), 2497-2502; (d) Hochlowski, J. E.; Faulkner, D. J., Metabolites of the marine pulmonate Siphonaria australis. *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, 49 (20), 3838-3840; (e) Manker, D. C.; Faulkner, D. J.; Stout, T. J.; Clardy, J., The baconipyrones. Novel polypropionates from the pulmonate Siphonaria baconi. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54 (22), 5371-5374; (f) Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Franklin, A. S., Total synthesis of siphonarin B and dihydrosiphonarin B. *Organic letters* **2002**, 4 (3), 391-394; (g) Sundram, U. N.; Albizati, K. F., Synthesis and absolute configuration of polypropionate metabolites of Siphonaria australis. *Tetrahedron letters* **1992**, 33 (4), 437-440.

49. Erste orientierende Untersuchungen wurden von Felix Müller durchgeführt. Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und weiterführende Reaktionen wurden von mir durchgeführt.

50. Reaktionen und Aufreinigung der acetylierten Pentosereihe wurden unter meiner Anleitung von Sebastian Trunschke durchgeführt (Bachelorarbeit), die Hexosenreihe von Marwa Bahri (Bachelorarbeit). Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte wurden von mir durchgeführt.

51. Terreni, M.; Salvetti, R.; Linati, L.; Fernandez-Lafuente, R.; Fernández-Lorente, G.; Bastida, A.; Guisan, J. M., Regioselective enzymatic hydrolysis of acetylated pyranoses and pyranosides using immobilised lipases. An easy chemoenzymatic synthesis of α - and β -d-glucopyranose acetates bearing a free secondary C-4 hydroxyl group. *Carbohydrate Research* **2002**, 337 (18), 1615-1621.

52. Die hier dargestellten Überlegungen können von den Ausführungen von Voigt bestätigt werden.

53. Chilton, W.; Lontz, W.; Roy, R.; Yoda, C., A Deoxyketose via Two-Carbon Chain Extension of Mannose. *The Journal of organic chemistry* **1971**, 36 (21), 3222-3225.

54. (a) Dechert-Schmitt, A.-M. R.; Schmitt, D. C.; Gao, X.; Itoh, T.; Krische, M. J., Polyketide construction via hydrohydroxyalkylation and related alcohol C-H functionalizations: reinventing the chemistry of carbonyl addition. *Natural Product Reports* **2014**, 31 (4), 504-513; (b) Feng, J.; Kasun, Z. A.; Krische, M. J., Enantioselective Alcohol C-H Functionalization for Polyketide Construction: Unlocking Redox-Economy and Site-Selectivity for Ideal Chemical Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, 138 (17), 5467-5478; (c) Herkommer, D.; Schmalzbauer, B.; Menche, D., Sequential catalysis for stereoselective synthesis of complex polyketides. *Natural Product Reports* **2014**,

31 (4), 456-467; (d) Kalesse, M.; Cordes, M.; Symkenberg, G.; Lu, H.-H., The vinylogous Mukaiyama aldol reaction (VMAR) in natural product synthesis. *Natural Product Reports* **2014**, 31 (4), 563-594; (e) Koskinen, A. M. P., Boron Enolate Chemistry toward the Syntheses of Polyketide Stereotetrads. *The Chemical Record* **2014**, 14 (1), 52-61; (f) ter Horst, B.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J., Iterative strategies for the synthesis of deoxypropionates. *Chemical Communications* **2010**, 46 (15), 2535-2547.

55. (a) Mahrwald, R.; Richter, C.; Krumrey, M.; Klaue, K., Cascade Reactions of Unprotected Ketoses with Ketones-a Stereoselective Access to C-Glycosides. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**. (b) Reaktionen und Aufreinigung der Reaktion von Dihydroxyaceton mit nicht-zyklischen Ketonen wurden unter meiner Anleitung von Michael Krumrey durchgeführt (Forschungsbeleg), die zyklischen Ketone von Kristin Klaue (Forschungsbeleg). Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte wurden von mir durchgeführt.

56. (a) Angyal, S. J., The Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein Transformation and Related Reactions. In *Glycoscience: Epimerisation, Isomerisation and Rearrangement Reactions of Carbohydrates*, Stütz, A. E., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2001; pp 1-14; (b) Enders, D.; Nguyen, T. V., Secondary amine catalyzed retro-aldol reactions of enals and enones: one-pot conversion of enals to α -substituted derivatives. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (16), 2091-2095; (c) Jacobsen, A.; Thiem, J., Contemporary Syntheses of 2-Ketoheptoses and Derivatives. *Current Organic Chemistry* **2014**, 18 (22), 2833-2841; (d) Paquette, L. A.; Hofferberth, J. E., The α -Hydroxy Ketone (α -Ketol) and Related Rearrangements†. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: 2004; (e) Speck Jr, J. C., The Lobry De Bruyn-Alberda Van Ekenstein Transformation. In *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Melville, L. W., Ed. Academic Press: 1958; Vol. Volume 13, pp 63-103.

57. (a) Angeloni, C.; Zamboni, L.; Hrelia, S., Role of Methylglyoxal in Alzheimer's Disease. *BioMed Research International* **2014**, 2014, 12; (b) Cooper, R., Metabolism of methylglyoxal in microorganisms. *Annual Reviews in Microbiology* **1984**, 38 (1), 49-68; (c) Iyengar, R.; Rose, I. A., Methylglyoxal synthase uses the trans isomer of triose-1,2-enediol 3-phosphate. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, 105 (10), 3301-3303; (d) Kalapos Miklós, P., METHYLGLYOXAL AND GLUCOSE METABOLISM: A HISTORICAL PERSPECTIVE AND FUTURE AVENUES FOR RESEARCH. In *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 2008; Vol. 23, p 69; (e) Subedi, K. P.; Kim, I.; Kim, J.; Min, B.; Park, C., Role of GldA in dihydroxyacetone and methylglyoxal metabolism of *Escherichia coli* K12. *FEMS Microbiology Letters* **2008**, 279 (2), 180-187; (f) Wang, Y.; Ho, C.-T., Flavour chemistry of methylglyoxal and glyoxal. *Chemical Society Reviews* **2012**, 41 (11), 4140-4149.

58. Allaman, I.; Bélanger, M.; Magistretti, P. J., Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Glycolysis at 75: Is it Time to Tweak the First Elucidated Metabolic Pathway in History?* **2015**, 75.
59. (a) Antal, M. J.; Mok, W. S. L.; Richards, G. N., Four-carbon model compounds for the reactions of sugars in water at high temperature. *Carbohydrate Research* **1990**, 199 (1), 111-115; (b) Dapsens, P. Y.; Kusema, B. T.; Mondelli, C.; Pérez-Ramírez, J., Gallium-modified zeolites for the selective conversion of bio-based dihydroxyacetone into C1–C4 alkyl lactates. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, 388–389, 141-147; (c) Dijkmans, J.; Dusselier, M.; Gabriëls, D.; Houthoofd, K.; Magusin, P. C. M. M.; Huang, S.; Pontikes, Y.; Trekels, M.; Vantomme, A.; Giebel, L.; Oswald, S.; Sels, B. F., Cooperative Catalysis for Multistep Biomass Conversion with Sn/Al Beta Zeolite. *ACS Catalysis* **2015**, 5 (2), 928-940; (d) Görlich, B., Zur Kenntnis der Acyloinkondensationen, I. Mitteil.: Bildung eines neuen Reduktions aus Methylglyoxal. *Chemische Berichte* **1956**, 89 (9), 2145-2154; (e) Koito, Y.; Nakajima, K.; Hasegawa, R.; Kobayashi, H.; Kitano, M.; Hara, M., Lewis acid properties of some metal salts for lactic acid formation in water: ³¹P NMR spectroscopy with trimethylphosphine oxide as a molecular probe. *Catalysis Today* **2014**, 226, 198-203; (f) Liang, X.; Rahubadda, A.; Haynes, B. S.; Montoya, A., Kinetic Insights into the Hydrothermal Decomposition of Dihydroxyacetone: A Combined Experimental and Modeling Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2015**, 54 (34), 8437-8447; (g) Pinkus, G., Ueber die einwirkung von benzhydrazid auf glucose. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1898**, 31 (1), 31-37; (h) Rasrendra, C. B.; Fachri, B. A.; Makertihartha, I. G. B. N.; Adisasmito, S.; Heeres, H. J., Catalytic Conversion of Dihydroxyacetone to Lactic Acid Using Metal Salts in Water. *ChemSusChem* **2011**, 4 (6), 768-777; (i) Wang, X.; Liang, F.; Huang, C.; Li, Y.; Chen, B., Highly active tin(IV) phosphate phase transfer catalysts for the production of lactic acid from triose sugars. *Catalysis Science & Technology* **2015**, 5 (9), 4410-4421.
60. (a) Grainger, M. N. C.; Manley-Harris, M.; Lane, J. R.; Field, R. J., Kinetics of the conversion of dihydroxyacetone to methylglyoxal in New Zealand mānuka honey: Part II – Model systems. *Food Chemistry* **2016**, 202, 492-499; (b) Grainger, M. N. C.; Manley-Harris, M.; Lane, J. R.; Field, R. J., Kinetics of conversion of dihydroxyacetone to methylglyoxal in New Zealand mānuka honey: Part III – A model to simulate the conversion. *Food Chemistry* **2016**, 202, 500-506.
61. (a) Alberg, D. G.; Poulsen, T. B.; Bertelsen, S.; Christensen, K. L.; Birkler, R. D.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A., Organocatalysis with endogenous compounds: Towards novel non-enzymatic reactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19 (14), 3888-3891; (b) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishikawa, H., Diarylprolinol in an asymmetric aldol reaction of an [small alpha]-alkyl-[small alpha]-oxo aldehyde as an

- electrophile. *Chemical Communications* **2012**, 48 (38), 4570-4572; (c) Moles, F. J. N.; Guillena, G.; Nájera, C., Aqueous Enantioselective Aldol Reaction of Methyl- and Phenylglyoxal Organocatalyzed by N-Tosyl-(Sa)-binam-l-prolinamide. *Synlett* **2015**, 26 (05), 656-660; (d) Shen, K.; Liu, X.; Zheng, K.; Li, W.; Hu, X.; Lin, L.; Feng, X., Catalytic Asymmetric Synthesis of 3-(α -Hydroxy- β -carbonyl) Oxindoles by a ScIII-Catalyzed Direct Aldol-Type Reaction. *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16 (12), 3736-3742.
62. Massi, A.; Nuzzi, A.; Dondoni, A., Microwave-Assisted Organocatalytic Anomerization of α -C-Glycosylmethyl Aldehydes and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72 (26), 10279-10282.
63. (a) Hellwig, M.; Henle, T., Baking, Ageing, Diabetes: A Short History of the Maillard Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53 (39), 10316-10329; (b) Yaylayan, V. A.; Huyghues-Despointes, A.; Feather, M. S., Chemistry of Amadori rearrangement products: Analysis, synthesis, kinetics, reactions, and spectroscopic properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **1994**, 34 (4), 321-369.
64. Rohr, K.; Herre, R.; Mahrwald, R., Enantioselective direct aldol-Tishchenko reaction: Access to chiral stereopentads. *Organic Letters* **2005**, 7 (20), 4499-4501.
65. Voigt, B.; Linke, M.; Mahrwald, R., Multicomponent Cascade Reactions of Unprotected Carbohydrates and Amino Acids. *Organic Letters* **2015**, 17 (11), 2606-2609.
66. (a) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K., Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chemical reviews* **2012**, 112 (6), 3083-3135; (b) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V.; Nenajdenko, V. G., Isocyanoacetate derivatives: synthesis, reactivity, and application. *Chemical reviews* **2010**, 110 (9), 5235-5331; (c) Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V., Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics. *Beilstein journal of organic chemistry* **2014**, 10 (1), 544-598; (d) Ugi, I.; Steinbrückner, C., Über ein neues Kondensations-Prinzip. *Angewandte Chemie* **1960**, 72 (7-8), 267-268; (e) van Berkel, S. S.; Bögels, B. G.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P., Recent Advances in Asymmetric Isocyanide-Based Multicomponent Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012 (19), 3543-3559.
67. (a) Aguiam, N. R.; Castro, V. I.; Ribeiro, A. I.; Fernandes, R. D.; Carvalho, C. M.; Costa, S. P.; Pereira-Lima, S. M., α , α -Dialkylglycines obtained by solid phase Ugi reaction performed over isocyanide functionalized resins. *Tetrahedron* **2013**, 69 (43), 9161-9165; (b) Beck, B.; Srivastava, S.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A., One-pot multicomponent synthesis of two novel thiolactone scaffolds. *Molecular diversity* **2010**, 14 (3), 479-491; (c) Borisov, R. S.; Polyakov, A. I.; Medvedeva, L. A.; Khrustalev, V. N.; Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G., Concise Approach toward Tetrazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines via a Novel Multicomponent Isocyanide-Based Condensation. *Organic Letters* **2010**, 12 (17), 3894-3897; (d) Dawidowski, M.; Sobczak, S.; Wilczek, M.; Kulesza, A.; Turło, J., Expanding

the substrate scope of ugi five-center, four-component reaction U-5C-4CR): ketones as coupling partners for secondary amino acids. *Molecular diversity* **2014**, *18* (1), 61-77; (e) Dömling, A.; Achatz, S.; Beck, B., Novel anti-tuberculosis agents from MCR libraries. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (19), 5483-5486; (f) Fan, L.; Adams, A. M.; Polisar, J. G.; Ganem, B., Studies on the Chemistry and Reactivity of α -Substituted Ketones in Isonitrile-Based Multicomponent Reactions†. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73* (24), 9720-9726; (g) Liu, H.; Dömling, A., One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Seleno Amino Acid Derivatives. *Chemical biology & drug design* **2009**, *74* (3), 302-308; (h) Liu, Z.; Nefzi, A., Ugi four-center three-component reaction for the parallel solid-phase synthesis of N-substituted thiomorpholinones. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (9), 1013-1014; (i) Park, S. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Lee, D. H., A facile synthesis of N-carbamoylmethyl- α -aminobutyrolactones by the Ugi multicomponent condensation reaction. *Tetrahedron letters* **1998**, *39* (39), 7109-7112; (j) Patil, P.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A., A Universal Isocyanide for Diverse Heterocycle Syntheses. *Organic letters* **2014**, *16* (21), 5736-5739; (k) Simila, S. T. M.; Martin, S. F., Applications of the Ugi reaction with ketones. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (29–30), 4501-4504; (l) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A., Tricycles by a new Ugi variation and Pictet–Spengler reaction in one pot. *Chemistry-A European Journal* **2013**, *19* (25), 8048-8052; (m) Ugi, I.; Hörl, W.; Hanusch-Kompa, C.; Schmid, T.; Herdtweck, E., MCR 6: Chiral 2, 6-piperazinediones via Ugi reactions with α -amino acids, carbonyl compounds, isocyanides and alcohols. *Heterocycles* **1998**, *2* (47), 965-975.

68. Yamada, T.; Yanagi, T.; Omote, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S.; Sugiura, M.; Matsumoto, K., Four-component condensation (Ugi reaction) at high pressure: novel synthesis of peptides containing very bulky α , α -disubstituted glycines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, (22), 1640-1641.

69. (a) Dawidowski, M.; Herold, F.; Wilczek, M.; Turło, J.; Chodkowski, A.; Gomółka, A.; Kleps, J., Synthesis of bicyclic 2, 6-diketopiperazines via a three-step sequence involving an Ugi five-center, four-component reaction. *Tetrahedron* **2012**, *68* (39), 8222-8230; (b) Demharter, A.; Hörl, W.; Herdtweck, E.; Ugi, I., Synthesis of Chiral 1, 1'-Iminodicarboxylic Acid Derivatives from α -Amino Acids, Aldehydes, Isocyanides, and Alcohols by the Diastereoselective Five-Center–Four-Component Reaction. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, *35* (2), 173-175; (c) Godet, T.; Bonvin, Y.; Vincent, G.; Merle, D.; Thozet, A.; Ciufolini, M. A., Titanium catalysis in the Ugi reaction of α -amino acids with aromatic aldehydes. *Organic letters* **2004**, *6* (19), 3281-3284; (d) Halimehjani, A. Z.; Ranjbari, M. A.; Zanussi, H. P., Synthesis of a new series of dithiocarbamate-linked peptidomimetics and their application in Ugi reactions. *RSC Advances* **2013**, *3* (45), 22904-22908; (e) Kim, Y. B.; Choi, E. H.; Keum, G.; Kang, S. B.; Lee, D. H.; Koh, H. Y.; Kim, Y., An

efficient synthesis of morpholin-2-one derivatives using glycolaldehyde dimer by the Ugi multicomponent reaction. *Organic letters* **2001**, 3 (26), 4149-4152; (f) Ku, I. W.; Cho, S.; Doddareddy, M. R.; Jang, M. S.; Keum, G.; Lee, J.-H.; Chung, B. Y.; Kim, Y.; Rhim, H.; Kang, S. B., Morpholin-2-one derivatives as novel selective T-type Ca²⁺ channel blockers. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2006**, 16 (19), 5244-5248; (g) Mandai, H.; Irie, S.; Mitsudo, K.; Suga, S., Studies on the synthesis of DMAP derivatives by diastereoselective Ugi reactions. *Molecules* **2011**, 16 (10), 8815-8832; (h) Sinha, M. K.; Khoury, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A., Various cyclization scaffolds by a truly Ugi 4-CR. *Organic & biomolecular chemistry* **2013**, 11 (29), 4792-4796; (i) Sung, K.; Chen, F.-L.; Chung, M.-J., Application of MCR: Facile one-pot diastereoselective syntheses of novel chiral α , α' -iminodiacetic acid analogues. *Molecular diversity* **2003**, 6 (3-4), 213-221; (j) Totaro, K. A.; Okandeji, B. O.; Sello, J. K., Use of a Multicomponent Reaction for Chemoselective Derivatization of Multiple Classes of Metabolites. *ChemBioChem* **2012**, 13 (7), 987-991; (k) Wang, W.; Dömling, A., Efficient synthesis of arrays of amino acid derived Ugi products with subsequent amidation. *Journal of combinatorial chemistry* **2009**, 11 (3), 403-409; (l) Zimmer, R.; Ziemer, A.; Gruner, M.; Bruedgam, I.; Hartl, H.; Reissig, H.-U., Siloxycyclopropanes in Ugi four-component reaction: A new method for the synthesis of highly substituted pyrrolidinone derivatives. *Synthesis* **2001**, 2001 (11), 1649-1658.

70. (a) Dyker, G., Amino acid derivatives by multicomponent reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36 (16), 1700-1702; (b) Nenajdenko, V., *Isocyanide Chemistry: Applications in Synthesis and Material Science*. John Wiley & Sons: 2012; (c) Reactions, M., Zhu, J.; Bienayme, H. Ed.; *Wiley-VCH: Weinheim* **2005**; (d) Wilson, R. M.; Stockdill, J. L.; Wu, X.; Li, X.; Vadola, P. A.; Park, P. K.; Wang, P.; Danishefsky, S. J., A fascinating journey into history: exploration of the world of isonitriles en route to complex amides. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (12), 2834-2848.

71. Shuklov, I. A.; Dubrovina, N. V.; Boerner, A., Fluorinated alcohols as solvents, cosolvents and additives in homogeneous catalysis. *Synthesis* **2007**, 2007 (19), 2925-2943.

72. Reaktionen und Aufreinigung der Produkte aus der Hydroxyaceton-Reihe wurden unter meiner Anleitung von Minh Nguyen Trung (Bachelorarbeit) durchgeführt. Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte wurden von mir durchgeführt.

73. Han, J.; Burgess, K., Fluorescent indicators for intracellular pH. *Chemical reviews* **2009**, 110 (5), 2709-2728.

74. (a) Fehr, M.; McCloskey, M.; Petrich, J., Light-induced acidification by the antiviral agent hypericin. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117 (6), 1833-1836; (b) Paradiso, A. M.; Tsien, R. Y.; Machen, T. E., Na⁺-H⁺ exchange in gastric glands as measured with a cytoplasmic-trapped, fluorescent pH indicator. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences **1984**, 81 (23), 7436-7440; (c) Wang, X.; Levi, A. J.; Halestrap, A. P., Kinetics of the sarcolemmal lactate carrier in single heart cells using BCECF to measure pHi. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **1994**, 267 (5), H1759-H1769.

75. (a) Frasconi, M.; Tel-Vered, R.; Elbaz, J.; Willner, I., Electrochemically stimulated pH changes: a route to control chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (6), 2029-2036; (b) Haugland, R. P.; Whitaker, J., Fluorescent dyes. Google Patents: 1990; (c) Keppler, A.; Pick, H.; Arrivoli, C.; Vogel, H.; Johnsson, K., Labeling of fusion proteins with synthetic fluorophores in live cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, 101 (27), 9955-9959; (d) Liu, J.; Diwu, Z.; Leung, W.-Y., Synthesis and photophysical properties of new fluorinated benzo [c] xanthene dyes as intracellular pH indicators. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2001**, 11 (22), 2903-2905; (e) Martinez-Zaguilan, R.; Martinez, G. M.; Lattanzio, F.; Gillies, R. J., Simultaneous measurement of intracellular pH and Ca²⁺ using the fluorescence of SNARF-1 and fura-2. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **1991**, 260 (2), C297-C307; (f) Nakata, E.; Nazumi, Y.; Yukimachi, Y.; Uto, Y.; Maezawa, H.; Hashimoto, T.; Okamoto, Y.; Hori, H., Synthesis and photophysical properties of new SNARF derivatives as dual emission pH sensors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2011**, 21 (6), 1663-1666; (g) Nakata, E.; Wang, H.; Hamachi, I., Ratiometric Fluorescent Biosensor for Real-Time and Label-Free Monitoring of Fine Saccharide Metabolic Pathways. *ChemBioChem* **2008**, 9 (1), 25-28; (h) Schlafer, S.; Garcia, J. E.; Greve, M.; Raarup, M. K.; Nyvad, B.; Dige, I., Ratiometric Imaging of Extracellular pH in Bacterial Biofilms with C-SNARF-4. *Applied and environmental microbiology* **2015**, 81 (4), 1267-1273; (i) Schroeder, M. A.; Ali, M. A.; Hulikova, A.; Supuran, C. T.; Clarke, K.; Vaughan-Jones, R. D.; Tyler, D. J.; Swietach, P., Extramitochondrial domain rich in carbonic anhydrase activity improves myocardial energetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2013**, 110 (10), E958-E967; (j) Weekes, M. P.; Tan, S. Y.; Poole, E.; Talbot, S.; Antrobus, R.; Smith, D. L.; Montag, C.; Gygi, S. P.; Sinclair, J. H.; Lehner, P. J., Latency-associated degradation of the MRP1 drug transporter during latent human cytomegalovirus infection. *Science* **2013**, 340 (6129), 199-202.

76. Buckler, K.; Vaughan-Jones, R., Application of a new pH-sensitive fluoroprobe (carboxy-SNARF-1) for intracellular pH measurement in small, isolated cells. *Pflügers Archiv* **1990**, 417 (2), 234-239.

77. (a) Johnson, I., Chapter 1—Fluorophores and Their Amine-Reactive Derivatives. 1.5 Fluorescein, Oregon Green and Rhodamine Green Dyes. *The Molecular Probes® Handbook* **2010**, (Part VI); (b) Kvach, M. V.; Tsybulsky, D. A.; Ustinov, A. V.; Stepanova, I. A.; Bondarev, S. L.; Gontarev, S. V.; Korshun, V. A.; Shmanai, V. V., 5 (6)-Carboxyfluorescein

revisited: new protecting group, separation of isomers, and their spectral properties on oligonucleotides. *Bioconjugate chemistry* **2007**, *18* (5), 1691-1696.

78. (a) Kaneko, Y.; Neckers, D. C., Simultaneous photoinduced color formation and photoinitiated polymerization. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102* (28), 5356-5363; (b) Karpiuk, J., Dual fluorescence from two polar excited states in one molecule. Structurally additive photophysics of crystal violet lactone. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108* (51), 11183-11195; (c) Karpiuk, J.; Grabowski, Z. R.; De Schryver, F. C., Photophysics of the lactone form of rhodamine 101. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98* (13), 3247-3256.

79. (a) Galant, A.; Koester, R. P.; Ainsworth, E. A.; Hicks, L. M.; Jez, J. M., From climate change to molecular response: redox proteomics of ozone-induced responses in soybean. *New Phytologist* **2012**, *194* (1), 220-229; (b) Kreisig, T.; Hoffmann, R.; Zuchner, T., Homogeneous fluorescence-based immunoassay detects antigens within 90 seconds. *Analytical chemistry* **2011**, *83* (11), 4281-4287; (c) Misheva, M.; Kaur, G.; Ngoei, K. R.; Yeap, Y. Y.; Ng, I. H.; Wagstaff, K. M.; Ng, D. C.; Jans, D. A.; Bogoyevitch, M. A., Intracellular mobility and nuclear trafficking of the stress-activated kinase JNK1 are impeded by hyperosmotic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* **2014**, *1843* (2), 253-264; (d) Biologische Anwendung, FLIM- und TCSPC-Messungen wurden von Pierre Voltz, Constantin Schneider und Ulrike Alexiev durchgeführt. Reproduzierung der stationären Spektren, zeitaufgelöste Messungen und SAS-Spektrenberechnung von Me-SNARF, PAc-SNARF, mSNARF und pSNARF, sowie Auswertung wurden von Michael Quick und Nikolaus P. Ernsting durchgeführt. Design, Synthese, Analytik, Anpassung der Moleküle an die Anforderungen der Anwendung und erste Absorptions/Fluoreszenzmessungen erfolgten durch mich.

80. Kvach, M. V.; Stepanova, I. A.; Prokhorenko, I. A.; Stupak, A. P.; Bolibrukh, D. A.; Korshun, V. A.; Shmanai, V. V., Practical Synthesis of Isomerically Pure 5- and 6-Carboxytetramethylrhodamines, Useful Dyes for DNA Probes. *Bioconjugate Chemistry* **2009**, *20* (8), 1673-1682.

81. Poronik, Y. M.; Shandura, M. P.; Kovtun, Y. P., Substituted xanthylocyanines. III. Dyes containing non-symmetrically substituted xanthylium core. *Dyes and Pigments* **2007**, *72* (2), 199-207.

82. van Thor, J. J.; Borucki, B.; Crielaard, W.; Otto, H.; Lamparter, T.; Hughes, J.; Hellingwerf, K. J.; Heyn, M. P., Light-induced proton release and proton uptake reactions in the cyanobacterial phytochrome Cph1. *Biochemistry* **2001**, *40* (38), 11460-11471.

83. Alexiev, U.; Scherrer, P.; Marti, T.; Khorana, H.; Heyn, M., Time-resolved surface charge change on the cytoplasmic side of bacteriorhodopsin. *FEBS letters* **1995**, *373* (1), 81-84.

84. Essen, L.-O.; Mailliet, J.; Hughes, J., The structure of a complete phytochrome sensory module in the Pr ground state. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105* (38), 14709-14714.
85. Boreham, A.; Kim, T.-Y.; Spahn, V.; Stein, C.; Mundhenk, L.; Gruber, A.; Haag, R.; Welker, P.; Licha, K.; Alexiev, U., Exploiting fluorescence lifetime plasticity in FLIM: target molecule localization in cells and tissues. *ACS medicinal chemistry letters* **2011**, *2* (10), 724-728.
86. Richter, C.; Schneider, C.; Quick, M. T.; Volz, P.; Mahrwald, R.; Hughes, J.; Dick, B.; Alexiev, U.; Ernsting, N. P., Dual-fluorescence pH probe for bio-labelling. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, *17* (45), 30590-30597.
87. (a) Bond, J.; Varley, J., Use of flow cytometry and SNARF to calibrate and measure intracellular pH in NS0 cells. *Cytometry Part A* **2005**, *64A* (1), 43-50; (b) Nakata, E.; Yukimachi, Y.; Nazumi, Y.; Uto, Y.; Maezawa, H.; Hashimoto, T.; Okamoto, Y.; Hori, H., A newly designed cell-permeable SNARF derivative as an effective intracellular pH indicator. *Chemical Communications* **2010**, *46* (20), 3526-3528; (c) Reynolds, J. E.; Li, J.; Eastman, A., Detection of apoptosis by flow cytometry of cells simultaneously stained for intracellular pH (carboxy SNARF-1) and membrane permeability (Hoechst 33342). *Cytometry* **1996**, *25* (4), 349-357.
88. Auwers, K. v., Weitere Untersuchungen über die intramolekularen Umlagerungen acylirter Verbindungen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1909**, *364* (2), 147-182.
89. (a) Bensari, A.; Zaveri, N. T., Titanium (IV) chloride-mediated ortho-acylation of phenols and naphthols. *Synthesis* **2003**, (2), 267-271; (b) Liu, Q.; Qiang, X.; Li, Y.; Sang, Z.; Li, Y.; Tan, Z.; Deng, Y., Design, synthesis and evaluation of chromone-2-carboxamido-alkylbenzylamines as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2015**, *23* (5), 911-923; (c) Marsini, M.; Pettus, T. In *Science of Synthesis*, *31a*, 441-467 (2007), Chem. Abstr, 1992; (d) Mateeva, N. N.; Kode, R. N.; Redda, K. K., Synthesis of novel flavonoid derivatives as potential HIV-integrase inhibitors. *Journal of heterocyclic chemistry* **2002**, *39* (6), 1251-1258; (e) Morkunas, M.; Dube, L.; Götz, F.; Maier, M. E., Synthesis of the acylphloroglucinols rhodomyrtone and rhodomyrtosone B. *Tetrahedron* **2013**, *69* (40), 8559-8563; (f) Müller, H.; Paul, M.; Hartmann, D.; Huch, V.; Blaesius, D.; Koeberle, A.; Werz, O.; Jauch, J., Total synthesis of myrtucommulone A. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (11), 2045-2049; (g) Nishiwaki, H.; Fujiwara, S.; Wukirsari, T.; Iwamoto, H.; Mori, S.; Nishi, K.; Sugahara, T.; Yamauchi, S.; Shuto, Y., Revised Stereochemistry of Ficifolidione and Its Biological Activities against Insects and Cells. *Journal of natural products* **2014**, *78* (1), 43-49; (h) Sun, Q.; Schmidt, S.; Tremmel, M.; Heilmann, J.; König, B., Synthesis of natural-like acylphloroglucinols with anti-proliferative, anti-oxidative and tube-formation inhibitory activity.

European journal of medicinal chemistry **2014**, *85*, 621-628; (i) Tyrrell, E.; Archer, R.; Tucknott, M.; Colston, K.; Pirianov, G.; Ramanathan, D.; Dhillon, R.; Sinclair, A.; Skinner, G., The synthesis and anticancer effects of a range of natural and unnatural hop β -acids on breast cancer cells. *Phytochemistry Letters* **2012**, *5* (1), 144-149; (j) Wang, J.; Zhou, R.-G.; Wu, T.; Yang, T.; Qin, Q.-X.; Li, L.; Yang, B.; Yang, J., Total synthesis of apigenin. *Journal of Chemical Research* **2012**, *36* (3), 121-122; (k) Wei, G.; Yu, B., Isoflavone Glycosides: Synthesis and Evaluation as α -Glucosidase Inhibitors. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008* (18), 3156-3163; (l) Wu, L.; Luo, J.; Zhang, Y.; Zhu, M.; Wang, X.; Luo, J.; Yang, M.; Yu, B.; Yao, H.; Dai, Y., Isolation and biomimetic synthesis of (\pm)-calliviminones A and B, two novel Diels–Alder adducts, from *Callistemon viminalis*. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56* (1), 229-232; (m) Yao, J.; Zhang, B.; Ge, C.; Peng, S.; Fang, J., Xanthohumol, a Polyphenol Chalcone Present in Hops, Activating Nrf2 Enzymes To Confer Protection against Oxidative Damage in PC12 Cells. *Journal of agricultural and food chemistry* **2015**, *63* (5), 1521-1531; (n) Zhang, B.; Duan, D.; Ge, C.; Yao, J.; Liu, Y.; Li, X.; Fang, J., Synthesis of Xanthohumol Analogues and Discovery of Potent Thioredoxin Reductase Inhibitor as Potential Anticancer Agent. *Journal of medicinal chemistry* **2015**, *58* (4), 1795-1805.

90. Sartori, G.; Casnati, G.; Bigi, F.; Predieri, G., Ortho-coordinated acylation of phenol systems. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (14), 4371-4377.

91. Tanaka, T.; Kumamoto, T.; Ishikawa, T., Solvent effects on stereoselectivity in 2, 3-dimethyl-4-chromanone cyclization by quinine-catalyzed asymmetric intramolecular oxo-Michael addition. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (23), 4633-4637.

92. Sagrera, G.; Seoane, G., Total Synthesis of 3', 3'''-Binaringenin and Related Biflavonoids. *Synthesis* **2010**, *2010* (16), 2776-2786.

93. Huang, H.; Zhang, L.; Zhang, X.; Ji, X.; Ding, X.; Shen, X.; Jiang, H.; Liu, H., Total Synthesis of Cytosporone B. *Chinese Journal of Chemistry* **2010**, *28* (6), 1041-1043.

94. (a) Beck, G.; Bergmann, A.; Keßeler, K.; Wess, G., Synthesis of a new flavonoid-antioxidant. *Tetrahedron letters* **1990**, *31* (50), 7293-7296; (b) Bello, M. L.; Chiaradia, L. D.; Dias, L. R. S.; Pacheco, L. K.; Stumpf, T. R.; Mascarello, A.; Steindel, M.; Yunes, R. A.; Castro, H. C.; Nunes, R. J., Trimethoxy-chalcone derivatives inhibit growth of *Leishmania braziliensis*: synthesis, biological evaluation, molecular modeling and structure–activity relationship (SAR). *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, *19* (16), 5046-5052; (c) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C., Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2004**, *12* (9), 2079-2098; (d) Beutler, J. A.; Hamel, E.; Vlietinck, A. J.; Haemers, A.; Rajan, P.; Roitman, J. N.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R., Structure-activity

requirements for flavone cytotoxicity and binding to tubulin. *Journal of medicinal chemistry* **1998**, 41 (13), 2333-2338; (e) Booth, B. L.; Noori, G. F., The chemistry of nitrilium salts. Part 1. Acylation of phenols and phenol ethers with nitriles and trifluoromethanesulphonic acid. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1980**, 2894-2900; (f) Cheng, Y.-M.; Pu, S.-C.; Yu, Y.-C.; Chou, P.-T.; Huang, C.-H.; Chen, C.-T.; Li, T.-H.; Hu, W.-P., Spectroscopy and femtosecond dynamics of 7-N, N-diethylamino-3-hydroxyflavone. The correlation of dipole moments among various states to rationalize the excited-state proton transfer reaction. *The Journal of Physical Chemistry A* **2005**, 109 (51), 11696-11706; (g) Chou, P.-T.; Huang, C.-H.; Pu, S.-C.; Cheng, Y.-M.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T., Tuning excited-state charge/proton transfer coupled reaction via the dipolar functionality. *The Journal of Physical Chemistry A* **2004**, 108 (31), 6452-6454; (h) Hu, Y.; Yang, Y.; Yu, Y.; Wen, G.; Shang, N.; Zhuang, W.; Lu, D.; Zhou, B.; Liang, B.; Yue, X., Synthesis and identification of new flavonoids targeting liver x receptor β involved pathway as potential facilitators of A β clearance with reduced lipid accumulation. *Journal of medicinal chemistry* **2013**, 56 (15), 6033-6053; (i) Li, N. G.; You, Q. D.; Huang, X. F.; Wang, J. X.; Guo, Q. L.; Chen, X. G.; Li, Y.; Li, H. Y., Synthesis and antitumor activities of structure-related small molecular compounds of gambogic acid. *Chinese Chemical Letters* **2007**, 18 (6), 659-662; (j) Liu, G.; Ge, Z.; Zhao, M.; Zhou, Y., Design, Synthesis and Cytotoxic Activities of Novel Aliphatic Amino-Substituted Flavonoids. *Molecules* **2013**, 18 (11), 14070-14084; (k) Poronik, E.; Shandura, M.; Kovtun, Y. P., Method for preparative synthesis of 4-dialkylamino-2-hydroxyacetophenone. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2005**, 41 (4), 546-547; (l) Poronik, Y. M.; Shandura, M.; Kovtun, Y. P., Substituted xanthylocyanines. III. Dyes containing non-symmetrically substituted xanthylum core. *Dyes and pigments* **2007**, 72 (2), 199-207; (m) Sauers, R. R.; Husain, S. N.; Piechowski, A. P.; Bird, G. R., Shaping the absorption and fluorescence bands of a class of efficient, photoactive chromophores: synthesis and properties of some new 3H-xanthen-3. *Dyes and pigments* **1987**, 8 (1), 35-53.

95. (a) Adogla, E. A.; Janser, R. F.; Fairbanks, S. S.; Vortolomei, C. M.; Meka, R. K.; Janser, I., Selective methoxy ether cleavage of 2, 6-dimethoxyphenol followed by a selective acylation. *Tetrahedron letters* **2012**, 53 (1), 11-14; (b) Bandgar, B. P.; Chavan, H. V.; Adsul, L. K.; Thakare, V. N.; Shringare, S. N.; Shaikh, R.; Gacche, R. N., Design, synthesis, characterization and biological evaluation of novel pyrazole integrated benzophenones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2013**, 23 (3), 912-916; (c) Bandgar, B. P.; Patil, S. A.; Gacche, R. N.; Korbade, B. L.; Hote, B. S.; Kinkar, S. N.; Jalde, S. S., Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2010**, 20 (2), 730-733; (d) Bandgar, B. P.; Patil, S. A.; Korbade, B. L.; Nile, S. H.; Khobragade, C. N., Synthesis and biological evaluation of β -chloro vinyl chalcones as inhibitors of TNF- α and IL-6 with

antimicrobial activity. *European journal of medicinal chemistry* **2010**, 45 (6), 2629-2633; (e) Chavan, H. V.; Adsul, L. K.; Kotmale, A. S.; Dhakane, V. D.; Thakare, V. N.; Bandgar, B. P., Design, synthesis, characterization and in vitro and in vivo anti-inflammatory evaluation of novel pyrazole-based chalcones. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* **2015**, 30 (1), 22-31; (f) Chavan, H. V.; Bandgar, B. P.; Adsul, L. K.; Dhakane, V. D.; Bhale, P. S.; Thakare, V. N.; Masand, V., Design, synthesis, characterization and anti-inflammatory evaluation of novel pyrazole amalgamated flavones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2013**, 23 (5), 1315-1321; (g) Dijkstra, P.; Van Steen, B.; Hams, B.; Den Hertog, H.; Reinhoudt, D., The synthesis of 4H-pyran containing hemispherands via pyrylium salts. *Tetrahedron letters* **1986**, 27 (27), 3183-3186; (h) Ghosal, S.; Biswas, K.; Chaudhuri, R. K., Chemical constituents of gentianaceae. Part 22. Structures of new 1, 3, 5-tri- and 1, 3, 5, 6, 7-penta-oxygenated xanthenes of *Canscora decussata* Schult. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1977**, (14), 1597-1601; (i) Ghosal, S.; Chaudhuri, R. K.; Markham, K. R., Chemical constituents of the gentianaceae. Part XII. Structure of the penta-oxygenated xanthenes of *Canscora decussata* schult. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1974**, 2538-2541; (j) Kawamoto, H.; Nakatsubo, F.; Murakami, K., Synthesis of a condensed tannin model compound, 4-(2, 4, 6-trihydroxyphenyl) flavan-3, 3', 4', 5, 7-pentaol. *Journal of Wood Chemistry and Technology* **1989**, 9 (1), 35-52; (k) Liu, M.; Zhang, J.; Yang, J.; Yang, B.; Cui, W., An efficient synthesis of chrysin. *Journal of Chemical Research* **2014**, 38 (3), 134-136; (l) Zhang, J.; Liu, M.; Cui, W.; Yang, J.; Yang, B., Total synthesis of luteolin. *Journal of Chemical Research* **2014**, 38 (1), 60-61.

96. Du, Z.-T.; Lu, J.; Yu, H.-R.; Xu, Y.; Li, A.-P., A facile demethylation of ortho substituted aryl methyl ethers promoted by AlCl₃. *Journal of Chemical Research* **2010**, 34 (4), 222-227.

97. (a) Chen, X.; Yu, M.; Wang, M., Catalytic Friedel-Crafts acylation of aromatic ethers using SmI₃. *Journal of Chemical Research* **2005**, 2005 (2), 80-81; (b) Dijkstra, P. J.; Den Hertog Jr, H. J.; Van Steen, B. J.; Zijlstra, S.; Skowronska-Ptasinska, M.; Reinhoudt, D. N.; Van Eerden, J.; Harkema, S., Use of pyrylium synthons in the synthesis of hemispherands with modified cavities. X-ray structures of the 21-hemispherand and a pyrido hemispherand. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, 52 (12), 2433-2442; (c) Grelier, G.; Chénard, E.; Büschleb, M.; Hanessian, S., Proximity- and Chelation-Induced S_NAr 1, 4-Aromatic ortho-Substitution of ortho-Methoxyphenyl 2-Alkyl Ketones. *Synthesis* **2015**, 26 (08), 1091-1100; (d) Kooistra, F. B.; Knol, J.; Kastenberg, F.; Popescu, L. M.; Verhees, W. J.; Kroon, J. M.; Hummelen, J. C., Increasing the open circuit voltage of bulk-heterojunction solar cells by raising the LUMO level of the acceptor. *Organic Letters* **2007**, 9 (4), 551-554; (e) Lal, K.; Zarate, E. A.; Youngs, W. J.; Salomon, R. G., Robustadials. 2. Total synthesis of the bicyclo [3.2. 0] heptane structure proposed for robustadials A and B. *The Journal of Organic*

Chemistry **1988**, 53 (16), 3673-3680; (f) Matsubara, H.; Yasuda, S.; Ryu, I., Phase-vanishing method: Friedel-Crafts acylation of thiophene with tin tetrachloride and its application to convenient parallel synthesis. *Synlett* **2003**, (2), 247-249; (g) Matsumoto, T.; Singh, I. P.; Etoh, H.; Tanaka, H., The First Total Synthesis of Grandinal, a New Phloroglucinol Derivative Isolated from *Eucalyptus grandis*. *Chemistry Letters* **2001**, (3), 210-211; (h) Murakami, M.; Kobayashi, K.; Hirai, K., Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate of the Acyl-CoA. Cholesterol Acyltransferase (ACAT) Inhibitor (R-106578) Using 2, 2'-Bis (diphenylphosphino)-1, 1'-binaphthyl (BINAP)-Ru (OAc) 2 as a Catalyst. *Chemical and pharmaceutical bulletin* **2000**, 48 (10), 1567-1569; (i) Zhang, J.; Liu, M.; Cui, W.; Yang, J.; Liao, X.-L., Efficient synthesis of apigenin. *Journal of Chemical Research* **2013**, 37 (11), 694-696.

98. (a) Asolkar, R. N.; Kamat, V. P.; Kirtany, J. K., Synthesis of maritimin, a chromone from *Pancreatium maritimum*. *Journal of Chemical Research-Part S Synopsis* **2001**, (12), 549-550; (b) Ghosal, S.; Mittal, P.; Kumar, Y.; Singh, S. K., Free and glucosyloxy acetophenones from *Pancreatium biflorum*. *Phytochemistry* **1989**, 28 (11), 3193-3196; (c) Der Vergleich dieser Quellen zeigt in beiden Fällen eine Acylierung von Trimethoxybenzen in der Anwesenheit von Aluminiumchlorid unter ähnlichen Bedingungen. Während Asolkar et al. Trimethoxyacetophenon erhielten, beobachtete Ghosal et al. die Demethylierung.

99. (a) Ianni, A.; Waldvogel, S. R., Reliable and versatile synthesis of 2-aryl-substituted cinnamic acid esters. *Synthesis* **2006**, (13), 2103-2112; (b) Joie, C.; Deckers, K.; Enders, D., Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized 1, 3, 5-Triarylpyrrolidin-2-ones via an Aza-Michael/Aldol Domino Reaction. *Synthesis* **2014**, 46 (6), 799; (c) Kraus, G. A.; Gupta, V.; Kempema, A., New Approach to Flavonols via Base-Mediated Cyclization: Total Synthesis of 3, 5, 6, 7-Tetramethoxyflavone. *Synlett* **2012**, (3), 385-388; (d) Lee, J. I.; Park, S. B., An Effective Synthesis of 3-Methoxyflavones via 1-(2-Hydroxyphenyl)-2-methoxy-3-phenyl-1, 3-propanediones. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 1379-1382; (e) Lowell, A. N.; Fennie, M. W.; Kozlowski, M. C., A Concise Synthesis of the Naphthalene Portion of Purpuromycin. *The Journal of organic chemistry* **2008**, 73 (5), 1911-1918; (f) Yoshikawa, N.; Doyle, A.; Tan, L.; Murry, J. A.; Akao, A.; Kawasaki, M.; Sato, K., An efficient and scalable synthesis of substituted phenanthrenequinones by intramolecular Friedel-Crafts reaction of imidazolides. *Organic letters* **2007**, 9 (21), 4103-4106.

100. Frank, H. S.; Evans, M. W., Free volume and entropy in condensed systems III. Entropy in binary liquid mixtures; partial molal entropy in dilute solutions; structure and thermodynamics in aqueous electrolytes. *The Journal of Chemical Physics* **1945**, 13 (11), 507-532.

101. (a) Banik, D.; Roy, A.; Kundu, N.; Sarkar, N., Picosecond Solvation and Rotational Dynamics: An Attempt to Reinvestigate the Mystery of Alcohol–Water Binary Mixtures. *The*

Journal of Physical Chemistry B **2015**, *119* (30), 9905-9919; (b) Comez, L.; Lupi, L.; Paolantoni, M.; Picchiò, F.; Fioretto, D., Hydration properties of small hydrophobic molecules by Brillouin light scattering. *The Journal of chemical physics* **2012**, *137* (11), 114509; (c) Haselmeier, R.; Holz, M.; Marbach, W.; Weingaertner, H., Water dynamics near a dissolved noble gas. First direct experimental evidence for a retardation effect. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (8), 2243-2246; (d) Mazur, K.; Heisler, I. A.; Meech, S. R., THz spectra and dynamics of aqueous solutions studied by the ultrafast optical Kerr effect. *The Journal of Physical Chemistry B* **2011**, *115* (11), 2563-2573; (e) Petersen, C.; Tielrooij, K.-J.; Bakker, H., Strong temperature dependence of water reorientation in hydrophobic hydration shells. *The Journal of chemical physics* **2009**, *130* (21), 214511; (f) Qvist, J.; Halle, B., Thermal signature of hydrophobic hydration dynamics. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (31), 10345-10353; (g) Shiraga, K.; Suzuki, T.; Kondo, N.; Ogawa, Y., Hydration and hydrogen bond network of water around hydrophobic surface investigated by terahertz spectroscopy. *The Journal of chemical physics* **2014**, *141* (23), 235103; (h) Zemánková, K.; Troncoso, J.; Cerdeiriña, C. A.; Romani, L.; Anisimov, M. A., Hydrophobicity and thermodynamic response for aqueous solutions of amphiphiles. *Chemical Physics* **2016**, *472*, 36-43.

102. Davis, J. G.; Gierszal, K. P.; Wang, P.; Ben-Amotz, D., Water structural transformation at molecular hydrophobic interfaces. *Nature* **2012**, *491* (7425), 582-585.

103. (a) Hunger, J.; Tielrooij, K.-J.; Buchner, R.; Bonn, M.; Bakker, H. J., Complex formation in aqueous trimethylamine-N-oxide (TMAO) solutions. *The Journal of Physical Chemistry B* **2012**, *116* (16), 4783-4795; (b) Liu, L.; Strazdaite, S.; Bakker, H. J., Strong Isotope Effect in the Vibrational Response of the Hydration Shells of Hydrophobic Ions. *The Journal of Physical Chemistry C* **2015**, *119* (49), 27363-27369; (c) Soper, A.; Finney, J., Hydration of methanol in aqueous solution. *Physical review letters* **1993**, *71* (26), 4346.

104. Sajadi, M.; Berndt, F.; Richter, C.; Gerecke, M.; Mahrwald, R.; Ernsting, N. P., Observing the hydration layer of trehalose with a linked molecular terahertz probe. *The journal of physical chemistry letters* **2014**, *5* (11), 1845-1849.

105. (a) Sajadi, M.; Ajaj, Y.; Ioffe, I.; Weingärtner, H.; Ernsting, N. P., Terahertz absorption spectroscopy of a liquid using a polarity probe: a case study of trehalose/water mixtures. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (2), 454-457; (b) Sajadi, M.; Quick, M.; Ernsting, N., Femtosecond broadband fluorescence spectroscopy by down-and up-conversion in β -barium borate crystals. *Applied Physics Letters* **2013**, *103* (17), 173514.

106. Gerecke, M.; Bierhance, G.; Gutmann, M.; Ernsting, N. P.; Rosspeintner, A., Femtosecond broadband fluorescence upconversion spectroscopy: Spectral coverage versus efficiency. *Review of Scientific Instruments* **2016**, *87* (5), 053115.

107. Moleküldesign, Synthese, Optimierung der Reaktionen und Strukturaufklärung erfolgten durch mich. FLUPS-Messungen, Auswertung und Deutung wurden von Mario Gerecke und Nikolaus P. Ernsting durchgeführt.
108. Zhao, H. Y.; Li, Y. M.; Gong, T. J.; Guo, Q. X., A highly selective and easy-to-synthesize Zn (II) fluorescent probe based on 6-methoxyquinolin. *Chinese Chemical Letters* **2011**, 22 (9), 1013-1016.
109. Sun, X.; Qiu, J.; Stout, A., Novel Substituted Bicyclic Aromatic Compounds as S-Nitrosogluthathione Reductase Inhibitors. Google Patents: 2015.
110. Zhang, X.-X.; Liang, M.; Ernsting, N. P.; Maroncelli, M., Conductivity and solvation dynamics in ionic liquids. *The journal of physical chemistry letters* **2013**, 4 (7), 1205-1210.
111. Gupta, K.; Tyagi, D.; Dwivedi, A. D.; Mobin, S. M.; Singh, S. K., Catalytic transformation of bio-derived furans to valuable ketoacids and diketones by water-soluble ruthenium catalysts. *Green Chemistry* **2015**, 17 (9), 4618-4627.
112. Bongards, C.; Gärtner, W., Synthesis of Hetero Atom Modified Pyrromethenones. *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, 2007 (34), 5749-5758.
113. Mikołajczyk, M.; Grzejszczak, S.; Midura, W.; Zatorski, A., Synthesis of Some Biologically Active Cyclopent-Enones using New Organophosphorus Reagents. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1983**, 18 (1-3), 175-178.
114. Mukerji, S. K.; Sharma, K. K.; Torssell, K. B. G., Addition of nitrile oxides to olefins. Synthesis of dihydrojasnone and starting material for prostanoids. A novel route to pyrroles. *Tetrahedron* **1983**, 39 (13), 2231-2235.
115. Peri, F.; Cipolla, L.; La Ferla, B.; Dumy, P.; Nicotra, F., A highly convergent approach to O- and N-linked glycopeptides analogues. *Glycoconjugate Journal* **1999**, 16 (8), 399-404.
116. Chen, W.-X.; Shao, L.-X., N-Heterocyclic Carbene–Palladium (II)-1-Methylimidazole Complex Catalyzed Amination between Aryl Chlorides and Amides. *The Journal of organic chemistry* **2012**, 77 (20), 9236-9239.
117. Padfield, E. M.; Tomlinson, M. L., 465. The action of sodium ethoxide on chroman-4-ones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1950**, 2272-2277.
118. Zhang, L.; Zhang, J. Y., Microwave-assisted, boron trichloride mediated acylation of phenols-synthesis of (o-hydroxyaryl)(aryl) methanones and xanthenes. *Journal of combinatorial chemistry* **2006**, 8 (3), 361-367.
119. Cignarella, G.; Barlocco, D.; Curzu, M.; Pinna, G.; Cazzulani, P.; Cassin, M.; Lumachi, B., Synthesis and pharmacological evaluation of 4, 4a-dihydro-5H-[1] benzopyrano [4, 3-c] pyridazin-3 (2H)-ones bioisosters of antihypertensive and antithrombotic benzo [H] cinnolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, 25 (9), 749-756.
120. Donnelly, J.; Maloney, D., α -Halogenoketones—XIV: Studies in the chemistry of 2'-hydroxyacrylophenones. *Tetrahedron* **1979**, 35 (24), 2883-2888.

121. Lee, H.; Yi, C. S., Synthesis of 2-Acylphenol and Flavene Derivatives from the Ruthenium-Catalyzed Oxidative C–H Acylation of Phenols with Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (9), 1899-1904.
122. Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Weimar, W. R.; Vinson, J. T.; Bussenius, J.; Yao, G. W.; McManis, J. S., Desazadesmethylidesferrithiocin analogues as orally effective iron chelators. *Journal of medicinal chemistry* **1999**, 42 (1), 95-108.
123. Venu, T.; Shashikanth, S.; Khanum, S. A.; Naveen, S.; Firdouse, A.; Sridhar, M.; Prasad, J. S., Synthesis and crystallographic analysis of benzophenone derivatives—The potential anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2007**, 15 (10), 3505-3514.
124. Fillol, L.; Martínez-Utrilla, R.; Miranda, M. A.; Morera, I. M., Photochemical versus aluminium chloride-catalyzed Fries rearrangement of aryl hydrogen succinates. Synthesis of 2 (3H)-furanones. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **1989**, 120 (10), 863-870.
125. Carpino, P. A.; Conn, E. L.; Hepworth, D.; Kung, D. W. S.; ROCKE, B. N.; Ruggeri, R. B.; Warmus, J. S.; Zhang, Y.; DOW, R. L.; Dowling, M. S., 2-thiopyrimidinones. Google Patents: 2013.
126. Mahmood, S. J.; McLaughlin, M.; Hossain, M. M., A Convenient New Synthesis of Aryl α -Keto Esters. *Synthetic communications* **1999**, 29 (17), 2967-2972.
127. Sandifer, R. M.; Bhattacharya, A. K.; Harris, T. M., Acylation of multiple anions of poly-. beta.-ketones by hydroxy-and alkoxybenzoates. Cyclization of the resultant tetraketones to benzophenones and xanthenes. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46 (11), 2260-2267.
128. Erkkilä, A.; Pihko, P. M., Mild organocatalytic α -methylenation of aldehydes. *The Journal of organic chemistry* **2006**, 71 (6), 2538-2541.
129. Igarashi, M.; Yoshimoto, N.; Yamamoto, K.; Shimizu, M.; Ishizawa, M.; Makishima, M.; DeLuca, H. F.; Yamada, S., Identification of a highly potent vitamin D receptor antagonist:(25S)-26-Adamantyl-25-hydroxy-2-methylene-22, 23-didehydro-19, 27-dinor-20-epi-vitamin D 3 (ADMI3). *Archives of biochemistry and biophysics* **2007**, 460 (2), 240-253.
130. Qiu, J.; Stout, A.; Sun, X., Novel substituted bicyclic aromatic compounds as s-nitrosogluthathione reductase inhibitors. Google Patents: 2012.

14. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Rainer Mahrwald und Prof. Nikolaus P. Ernsting für die Bereitstellung einer Arbeitssituation wie man sie sich nur wünschen kann. Nicht nur von den Laboratorien und den Geräten herausragender Qualität, auch von den fachlichen Diskussionen bei etwaigen Fortschrittsblockaden, sowie Thematiken dieser Arbeit kann ein junger Wissenschaftler nur träumen. Ein weiteres Dankeschön geht an meine Kollegen, die meinen Musikgeschmack und mein tägliches vor mich hinmurmeln und singen ertragen haben. Besonderer Dank geht hierbei vor allem an Michael Krumrey (der beste HiWi der Welt), Michael Quick (der beste Spektroskopiker der Welt) und Mario Gerecke, aber natürlich auch an Minh Nguyen Trung, Kristin Klaue, Marwa Bahri, Sebastian Trunschke, Anastassia Matvitsuk, Niklas Witte, Michael Linke und Tom Kunde aus der Organik und Dr. Sergej Kovalenko, Dr. Martin Quick, Sabrina Dabrowsky, Heiderose Steingraber und Dr. Lars Dehmel aus der physikalischen Chemie. Außerdem danke ich allen Kooperationspartnern namentlich Prof. Michael Hotcek, Michael Downey, Prof. Ulrike Alexiev, Constantin Schneider (und alles gute euch und eurer Tochter) und Alexander Wolf. Des Weiteren danke ich sämtlichen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Service-Abteilungen der Humboldt-Universität zu Berlin: Speziell Frau Angelika Woyda des MS-Services, Frau Thiesies und Frau Pfaff des NMR-Services (und den gefühlten 2000 Proben und 100 Jahren Messzeit), Frau Braun die freundlicherweise meine Kristalle für die Röntgenkristallanalyse entgegennahm, Frau Heidi Kossack und Herrn Pospisil der Chemikalienausgabe und die Mitarbeiter der Werkstätten Herrn Bernd Lück, Herrn Sven Zillmann, Herrn Helmut Draba, Herrn Bernhard Buck, Herrn Fred Perk und Frau Sigrun Matzschke. Alle meine restlichen Freunde und Kollegen im Institut namentlich Johannes Gurke, Thomas Kropp, Christian Kimmich, Thomas Pinkert, Alex Stier, Christiane Schöniger, Essa Saied, Marie Wind und Yves Garmshausen danke ich für die wunderbaren Mittagessen, außeruniversitären Veranstaltungen und die fachlichen Diskussionen.

Ich danke der DFG und dem SFB 1078 für die lehrreichen Veranstaltungen, die nötigen Geldmittel, die diese Forschung ermöglichten und allen Kollegen mit denen ich den einen oder anderen Abend bei den Retreats verbracht habe.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau Sandy, meiner Berliner und meiner Leipziger Familie und allen meinen Freunden innerhalb und außerhalb Deutschlands danken für die emotionale Unterstützung, allen Ratschlägen und allen Ablenkungen in diesen drei ereignisreichen Jahren.

Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Inhalte sind als solche kenntlich gemacht.

Leipzig, den 21. November 2016

Celin Richter

Hiermit bestätige ich, dass die vorliegende Dissertation zum Leihverkehr freigegeben ist.

Leipzig, den 21. November 2016

Celin Richter

15. Addendum: Erklärung zum Eigenanteil an den Einzelkapiteln

Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Ketosen

Die Reaktionen, beschrieben in den Schemata **24**, **25** und **26** wurden von Felix Müller durchgeführt. Betreuung von Felix Müller erfolgte durch Dr. Benjamin Voigt. Reaktionen höherer Kohlenhydrate (L-Erythrulose in Schema **27** und D-Fruktose in Schema **30**) mit Acetylaceton wurden in anfänglichen Reaktionen von Felix Müller durchgeführt und anschließend von mir optimiert und aufgeklärt. Zusammenhängende Deutung der Experimente im Rahmen des Schreibprozesses der Publikation und Zusammentragen der gesammelten Ergebnisse wurden von mir durchgeführt (Schemata **28** und **29**).

Aminkatalysierte Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Aldosen

Reaktionen und Aufreinigung der acetylierten Pentosereihe wurden unter meiner Anleitung von Sebastian Trunschke durchgeführt (Bachelorarbeit, Schema **33**), die Hexosenreihe von Marwa Bahri (Bachelorarbeit, Schema **34**). Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte wurden von mir durchgeführt. Zusammenhängende Deutung der Experimente im Rahmen des Schreibprozesses der Publikation und Zusammentragen der gesammelten Ergebnisse wurden von mir durchgeführt.

Aminkatalysierte Reaktion von Carbonylen mit DHA und Erythrulose

Reaktionen und Aufreinigung der Reaktionen von Dihydroxyaceton (DHA) und L-Erythrulose mit azyklischen Ketonen wurden unter meiner Anleitung von Michael Krumrey durchgeführt (Forschungsbeleg, Schemata **44** und **47**), die der zyklischen Ketone von Kristin Klaue (Forschungsbeleg, Schemata **45**, **46** und **47**). Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte wurden von mir durchgeführt. Zusammenhängende Deutung der Experimente im Rahmen des Schreibprozesses der Publikation und Zusammentragen der gesammelten Ergebnisse wurden von mir durchgeführt.

Prolinkatalysierte Reaktion von Carbonylverbindungen mit Ketosen

Vollständig Eigenständig

Multikomponenten Kaskadenreaktion von ungeschützten Ketosen und Aminosäuren

Reaktionen und Aufreinigung der Produkte aus der Hydroxyaceton-Reihe wurden unter meiner Anleitung von Minh Nguyen Trung (Bachelorarbeit, Schemata **57**, **58** und **59**)

durchgeführt. Initiale Experimente, Optimierung, Mechanismenbeschreibung, Strukturaufklärung und Reaktionen anderer Produkte (Dihydroxyaceton, höhere Ketosen) wurden von mir durchgeführt. Zusammenhängende Deutung der Experimente im Rahmen des Schreibprozesses der Publikation und Zusammentragen der gesammelten Ergebnisse wurden von mir durchgeführt.

Dual-Fluoreszente pH Sonde zur kovalenten Bindung an Proteinen

Biologische Anwendung, FLIM- und TCSPC-Messungen wurden von Pierre Voltz, Constantin Schneider und Ulrike Alexiev durchgeführt. Reproduktion der stationären Spektren, zeitaufgelöste Messungen und SAS-Spektrenberechnung von Me-SNARF, PAc-SNARF, mSNARF und pSNARF, sowie Auswertung wurden von Michael Quick und Nikolaus P. Ernsting durchgeführt. Design, Synthese, Analytik, Anpassung der Moleküle an die Anforderungen der Anwendung und erste Absorptions-/Fluoreszenzmessungen erfolgten durch mich.

Die aus den in diesem Abschnitt aufgelisteten Abbildungen, die nicht von mir erstellt wurden, sind mithilfe von Bildbearbeitung in die deutsche Sprache übersetzt worden. Abbildungen **23**, **26** und **27** wurden von Michael Quick und Nikolaus P. Ernsting erstellt. Abbildung **28** wurde von Constantin Schneider, Pierre Voltz und Ulrike Alexiev erstellt.

Synthese von Farbstoff/Naturstoff-Precursor durch Friedel-Crafts-Acylierung

Vollständig Eigenständig

Messung von Wasserdynamik an hydrophoben Oberflächen

Moleküldesign, Synthese, Optimierung der Reaktionen und Strukturaufklärung erfolgten durch mich. FLUPS-Messungen, Auswertung und Deutung wurden von Mario Gerecke und Nikolaus P. Ernsting durchgeführt. Abbildung **31** und **32** wurden von Mario Gerecke und Nikolaus P. Ernsting erstellt (von mir ins Deutsche übersetzt für die Dissertation).